MEMORIE

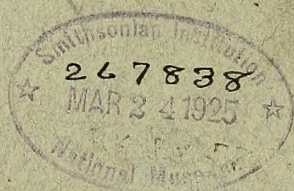
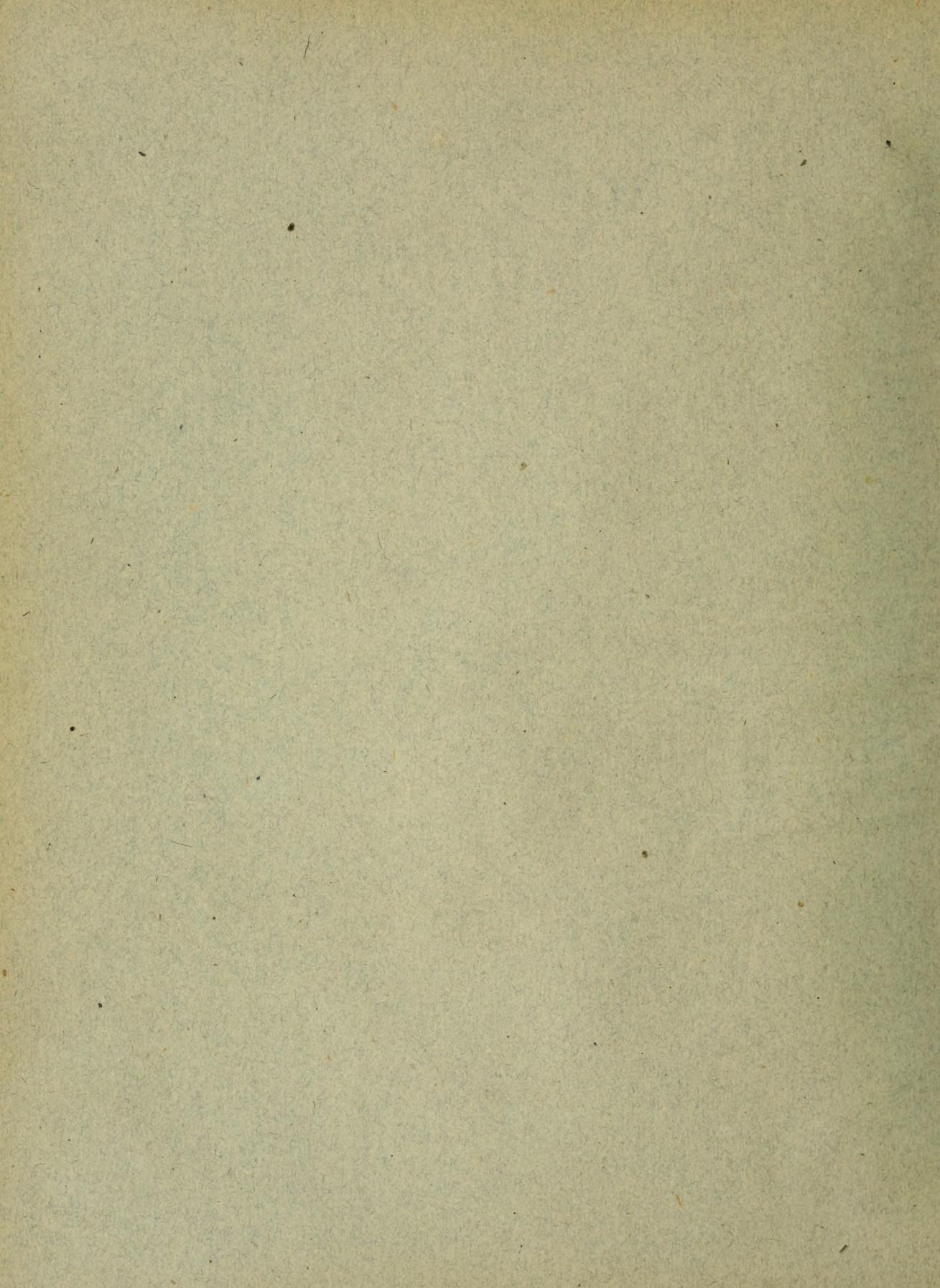
DELLA

R. ACCADEMIA DELLE SCIENZE

DELL'ISTITUTO DI BOLOGNA

CLASSE DI SCIENZE FISICHE

SERIE VII - TOMO X

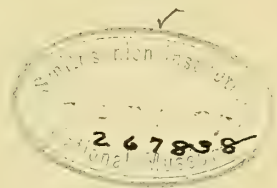
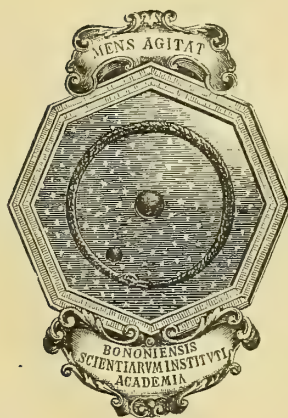
1922-23

MEMORIE

DELLA

R. ACCADEMIA DELLE SCIENZE

DELL'ISTITUTO DI BOLOGNA

CLASSE DI SCIENZE FISICHE

SERIE VII — TOMO X

BOLOGNA.
COOP. TIPOGRAFICA AZZOGUIDI
1923

STUDIO COMPARATIVO SULL' AZIONE CHE IL SIERO ANTITETANICO DISPIEGA CONTRO LA STRICNINA E CONTRO LA TOSSINA DEL TETANO

NOTA

DEI

PROF. GUIDO TIZZONI e PROF. PLINIO BARDELLI

letta nella Sessione del 4 Marzo 1923

In questo lavoro noi non intendiamo di esporre fatti nuovi, bensì di dare noi stessi, prima che altri intervenga nel dibattito, una giusta e precisa interpretazione di quelli già acquisiti alla scienza per opera di precedenti pubblicazioni uscite la maggior parte da questo medesimo Istituto.

Come è conosciuto, il Dott. Lusini fu il primo a mettere in evidenza, fino dal 1897, con risultati ineccepibili, il fatto importantissimo dell' antagonismo di azione fra siero antitetanico e stricnina, dimostrato nel coniglio tanto con l' iniezione della mescolanza in vitro, quanto con l' iniezione separata di siero e stricnina usate nel rapporto preventivo, contemporaneo od anche curativo, cioè con l' introdurre il siero subito alle prime manifestazioni dell' avvelenamento stricnico. Le iniezioni del siero, al fine di rendere più facile, più sollecito, più regolare il suo assorbimento, erano praticate nella vena marginale dell' orecchio, quelle della stricnina (solfato o nitrato) erano fatte sotto la pelle del dorso. Il Lusini dimostrò ancora che in tali esperienze si ottengono risultati positivi solo quando si adopera la minima dose mortale di stricnina, che è per il coniglio di gr. 0,0006 per Kg., mentre mancano tali risultati se si impiegano dosi anche di poco superiori; e che in un animale precedentemente preparato col siero la iniezione della m. d. m. di stricnina si può ripetere più volte senza che questo abbia a soccombere.

Quasi contemporaneamente al Lusini, il Brunner sperimentando il siero antitetanico contro la stricnina era invece arrivato a conclusioni opposte dimostrando che nella cavia l' avvelenamento da stricnina non è in alcun modo influenzato dalla antitossina del tetano; e per giunta che nemmeno la sostanza midollare del cervello normale, sperimentata nel topolino, possiede proprietà neutralizzante od antitossica contro la stricnina. Perciò l' azione della stricnina e della tetano-tossina sul sistema nervoso centrale, secondo i risultati di questi esperimenti, sarebbe del tutto diversa. Conoscendo il lavoro del Brunner solo per quello che ne è stato riferito negli Jahrisberict di Baumgarten, XIV Jahrgang 1898, e quindi non sapendo nemmeno se l'A. nei suoi esperimenti abbia

soddisfatto alla prima essenziale condizione stabilita dal Lusini per ottenere risultati positivi, cioè di usare esattamente la m. d. m. di stricnina e non dosi anche di poco superiori, nulla possiamo dire sulle ragioni di questi insuccessi.

Invece le esperienze del Lusini furono subito confermate e notevolmente ampliate in questo Istituto, come risulta da varie pubblicazioni su questo argomento. Crediamo opportuno ricapitolare qui lo stato attuale della questione quale risulta da tali pubblicazioni, tanto più che alcune delle precedenti ricerche sperimentali vi furono ricordate in modo molto sintetico e frammentario.

Le prime ricerche risalgono fino al 1898 e furono una piena conferma dei risultati ottenuti dal Lusini sull'antagonismo di azione del siero antitetanico e della stricnina. Fra questi risultati, ci sorprese sopratutto il fatto che animali preparati precedentemente col siero antitetanico riescono a sopportare senza danno una lunghissima serie di iniezioni con la m. d. m. di stricnina, assai più lunga e più numerosa di quello che risulta dalle esperienze dello stesso Lusini. E poichè questo fatto è quello che ci ha spinti ad intraprendere nuove ricerche, dirette appunto a stabilirne il giusto significato e a darne perciò una precisa interpretazione, così stimiamo conveniente di ricordarle qui in modo del tutto sommario.

Risulta da queste ricerche che una iniezione endovenosa di cc. 0,5 di siero antitetanico contenente 50.000 U. I. [1], riesce a far sopportare al coniglio una lunga serie di iniezioni sottocutanee praticate con gr. 0,0006 per Kg. di stricnina, capace di uccidere i controlli nel periodo medio di 20'; e ciò tanto se le iniezioni sono ravvicinate tra loro (un giorno di intervallo) quanto se sono giustamente distanziate con intervallo non superiore a 15 giorni, riuscendo così a sopportare complessivamente gr. 0,0078 per Kg. di solfato di stricnina ripartiti in 13 iniezioni nel termine di 45 giorni, mantenendosi sempre in ottime condizioni generali ed aumentando di peso. E forse si sarebbe potuto ancora continuare per qualche tempo la serie delle iniezioni di stricnina se l' esperimento non fosse stato interrotto.

Invece la prova fallisce e l'animale soccombe rapidamente sotto un accesso stricnico violentissimo, al pari del controllo, quando si lascia intercedere un tempo maggiore (17 giorni) fra due iniezioni della serie, o quando si aumenta di appena gr. 0,0001 per Kg. la dose di stricnina iniettata, portandola da gr. 0,0006 a gr. 0,0007.

Passando poi ad esaminare più particolarmente le condizioni che favoriscono la riuscita di tali esperimenti, per risalire da queste alle leggi che le regolano, vedemmo già nelle ricerche di cui abbiamo fatto cenno, che esse sono specialmente inerenti alla distanza fra l'iniezione del siero e la prima di stricnina, nonchè alla quantità, rispettivamente alla potenza, del siero che si usa; viceversa sono indipendenti dalla provenienza del siero (cavallo, cane, coniglio).

Per esprimere nel modo più breve possibile i risultati ottenuti riguardo al primo punto, possiamo dire che quanto più l'iniezione di stricnina viene ravvicinata a quella

[1] Il valore del siero era costantemente ricercato con la mescolanza in vitro secondo il metodo da uno di noi proposto (Tizzoni).

del siero, tanto più è frequente il numero degli insuccessi. Così, mentre si ha il 100 % di risultati favorevoli quando la distanza fra le due iniezioni è di 12-24 ore, invece scende all'84 % per una distanza di 2-5 ore, ed al 25 % per una distanza anche più ridotta che misura appena 2'-15' o quando si pratica direttamente l'iniezione della mescolanza di siero e stricnina.

Questo con esperimenti praticati sempre nelle stesse identiche condizioni, nei quali cioè la resistenza dell'animale era conferita in ogni caso con lo stesso siero o con siero della medesima potenza, ed il siero era sempre introdotto nelle vene per avere un'azione più pronta e sopprimere le differenze che si possono trovare nel tempo di assorbimento del siero stesso, quando questo sia iniettato sotto la pelle.

Ciò dimostra che nonostante il rapido assorbimento del siero dovuto alla sua diretta introduzione nelle vene, è sempre necessario un certo tempo (2 o più ore) per la sua fissazione sopra elementi del corpo per i quali possiede una specifica affinità in modo da opporsi validamente all'azione della stricnina che ha indubbiamente, come sostanza cristalloide, un potere di diffusione più rapido e possiede per gli stessi elementi un potere di fissazione più grande. Tutto questo trova un perfetto riscontro in quello che avviene nell'azione del siero antitetanico contro la tossina del tetano.

Perciò, al fine di determinare la potenza del siero antitetanico a mezzo della stricnina, secondo il metodo praticato da tempo in questo Istituto, si deve per le sopra dette ragioni lasciare sempre un intervallo di 24 ore fra l'iniezione del siero e quella della minima dose mortale di solfato o di nitrato di stricnina.

Anche il potere immunizzante del siero che si usa, sembra avere in tali esperienze un'importanza non trascurabile, e non solo agli effetti prossimi, come vedremo più sotto, ma anche agli effetti lontani, come avviene per il siero antitetanico quando è sperimentato contro la tossina del tetano. Lo stesso Lusini aveva trovato a tale proposito che la resistenza del coniglio contro la m. d. m. di stricnina provata con iniezioni ripetute ad intervalli nei giorni successivi, si dimostrò molto maggiore nei sieri più forti, non essendo nei sieri più deboli dimostrabile oltre il 2° o 3° giorno. Dal qual fatto l'A. è indotto a ritenere che la durata d'azione dei singoli sieri stia, riguardo alla stricnina, in rapporto col loro contenuto di antitossina.

Finalmente abbiamo voluto vedere se gli effetti ottenuti contro la stricnina sono speciali per il siero antitetanico oppure se possano egualmente ottenersi nel coniglio con altri sieri specifici od anche con sieri normali. A tale riguardo diremo solo, rimandando per maggiori dettagli ad un precedente lavoro sull'argomento, che furono sperimentati in questo Istituto con esito del tutto negativo, il siero normale di cavallo, di cane e di coniglio, il siero antidifterico, il siero antipneumococcico, il siero antirabico della pecora, il siero antiamarillico di Sanarelli, il siero antivelenoso di Calmette. Solo nelle prove fatte con siero antidifterico sopra tre animali uno rimase in vita dopo grave accesso stricnico, ma morì ad una seconda iniezione praticata pure con la m. d. m. di stricnina 4 giorni dopo. L'insuccesso della 1ª iniezione devesi con tutta probabilità alla fuoruscita di una goccia di liquido nel praticare l'iniezione sottocutanea di stricnina, perciò essa

non può oppugnare il risultato ottenuto negli altri animali. In tutti gli altri esperimenti, (di ciascuna serie si fecero più prove) in cui fu usato siero normale o sieri specifici differenti dal siero antitetanico, gli animali morirono senza eccezione alcuna nello stesso tempo dei controlli o poco dopo.

Dimostrata con tali esperimenti l'azione antagonistica del siero antitetanico di contro alla stricnina, abbiamo voluto vedere con ulteriori ricerche se la stessa azione si dispiegasse egualmente su altri veleni vegetali, come la fisostigmina, i quali invece di operare sul sistema nervoso localizzano la loro azione esclusivamente sul tessuto muscolare, producendo nell'animale dapprima forte eccitazione, tremori, affanno, seguiti ben presto da paralisi generale e da morte.

Il siero fu iniettato nella quantità di cc. 0,5 equivalenti a 50.000 U. I. e dopo 24 ore furono introdotti sottocute gr. 0,004 di salicilato di eserina che dette il solito quadro morboso e la morte degli animali nello stesso tempo dei controlli. Ciò conferma che l'azione antagonistica del siero antitetanico si limita assolutamente a quei veleni vegetali, come la stricnina, i quali colpiscono il sistema nervoso allo stesso modo del veleno del tetano, e dimostra che lo stesso siero non dispiega invece alcuna azione sui veleni muscolari (fisostigmina).

Inoltre si è trovato che il siero antitetanico conserva piena ed intera la sua proprietà antistricnica quando la iniezione di siero, prima di passare alla prova con la m. d. m. di stricnina, è fatta precedere o seguire da una o più iniezioni di salicilato di eserina a dose submortale. Da ciò se ne deduce che il siero antitetanico non solo non agisce contro la fisostigmina, ma che questa non impegna in alcun modo la sostanza specifica in esso contenuta, che conserva tutta la sua attività contro la stricnina introdotta successivamente, e nemmeno modifica il grado di affinità del tessuto sul quale tale anticorpo deve esercitare la sua azione.

Essendo poi noto per gli studi di Almagià ed altri che i lipoidi (colesterina, lecitina) e le soluzioni che li contengono annullano per contatto l'azione della tossina tetanica, per cui la loro mescolanza rimane inattiva quando è iniettata sotto la pelle di alcuni animali (cavie), il Magg. Prof. Perrucci s'incaricò di esaminare con speciali ricerche comparative eseguite in questo Istituto, l'azione della colesterina contro la nostra tossina del tetano e contro la stricnina ed arrivò alla seguente conclusione: che la colesterina effettivamente annulla per contatto in vitro tanto l'azione del veleno del tetano quanto quella della stricnina, in modo che tali mescolanze riescono inattive quando sono iniettate rispettivamente nel coniglio e nella cavia; invece manca qualsiasi effetto, e gli animali muoiono come i controlli, se la colesterina è iniettata negli animali sopra indicati separatamente dalla tossina del tetano e dalla stricnina, in parti del corpo assai distanti fra loro, anche se le due iniezioni sono praticate con uno o più giorni di intervallo.

Finalmente in altri lavori fu stabilito che i risultati avuti nel coniglio con l'iniezione endovenosa di siero antitetanico e sottocutanea della m. d. m. di stricnina, si ottengono anche nella cavia quando la iniezione del siero è praticata in cavità peritoneale al fine di renderne più sollecita l'azione e di allontanare le differenze nel suo assorbi-

mento che nei singoli casi potrebbero verificarsi quando fosse iniettato sotto la pelle. Osservammo inoltre che pure nella cavia preparata precedentemente con siero antitetanico, la iniezione successiva di stricnina dette risultati tanto più favorevoli quanto maggiore, entro certi limiti, era la distanza fra l'iniezione del siero e quella della m. d. m. di stricnina, rappresentata in questo caso da gr. 0,004 per Kg.; e che tale iniezione si può ripetere più volte con successo in uno stesso animale, in un esperimento fino a 6 volte in 25 giorni, con intervallo molto variabile fra l'una e l'altra iniezione, che oscillava da 1 a 10 giorni.

Di più si trovò che mentre per il coniglio la dose del nostro siero antitetanico necessaria per renderlo resistente alla m. d. m. di stricnina è di cc. 0,5, solo eccezionalmente di cc. 0,3, invece per la cavia la dose dello stesso siero occorrente per ottenere il medesimo effetto è di cc. 0,2-0,3. Perciò la quantità di siero necessaria per avere nei due animali gli stessi risultati è assai minore nella cavia che nel coniglio; quindi la dose del siero sta in ragione diretta con la sensibilità di questi animali per la stricnina, in ragione inversa con la rispettiva loro sensibilità per la tossina del tetano, che per il veleno delle nostre colture è in rapporto della cavia al coniglio come $2\,^1/_2 : 1$.

Nè crediamo, anche per quello che in proposito si conosce in analoghi esperimenti, che su questi risultati possa avere grande influenza la differenza nel peso corporeo dei due animali.

Confrontando adesso questi risultati con quelli che si hanno nel tetano, troviamo una differenza molto notevole e molto significativa. Infatti in corrispondenti esperienze praticate in questo Istituto sul tetano abbiamo che la dose di siero necessaria per immunizzare un animale è tanto minore quanto maggiore è la sua sensibilità per la tossina del tetano; invece vi è sempre un rapporto proporzionale costante fra tale quantità di siero e la grossezza della U. T., ossia della quantità di veleno in essa contenuto. In altre parole la dose immunitaria del siero capace di neutralizzare nell'animale gli effetti della m. d. m. di tossina del tetano, sta in ragione diretta con la grossezza della U. T., in ragione inversa con la sensibilità dell'animale per questa tossina; perciò la dose di siero aumenta progressivamente a misura che si scende dalle famiglie di animali più sensibili, verso quelli meno sensibili al tetano, ad esempio andando, per la nostra tossina, dal coniglio, al topolino, al topo decumano.

Invece nell'avvelenamento da stricnina troviamo un rapporto inverso, cioè la quantità di siero capace di annullare totalmente, od in parte, gli effetti della stricnina e di impedire la morte cresce andando dagli animali meno sensibili verso i più sensibili; per cui tale dose di siero è più in relazione con la sensibilità dell'animale per l'alcaloide ricordato, che con la grossezza della m. d. m. di stricnina.

Peraltro per stabilire un più esatto confronto fra quello che accade nel tetano e quello che si verifica nell'avvelenamento stricnico, sarebbe opportuno, anche per togliere ogni e qualsiasi possibile obiezione, completare tali ricerche con lo studio del potere antitossico del siero rilevato col solito metodo della iniezione negli animali della mescolanza in vitro di siero e di veleno.

A tale riguardo, i precedenti risultati ottenuti sul tetano dimostrano che la stessa mescolanza di siero e tossina *a perfetta ed esatta neutralizzazione* per l'animale più sensibile si comporta nello stesso modo in tutte le famiglie di animali, qualunque sia la loro sensibilità per il veleno del tetano. Ciò sta a provare che nella mescolanza in vitro una eguale quantità di siero neutralizza per tutti gli animali la stessa quantità di tossina; solo il valore del siero calcolato con tale metodo apparisce in queste esperienze gradatamente minore a misura che si scende nella scala di sensibilità degli animali per il tetano, a causa dell'aumentata grossezza dell' U. T., e conseguentemente a causa del minor numero di U. T. che la stessa quantità di siero arriva a neutralizzare. In contrasto con queste conclusioni starebbero i risultati ottenuti a tale proposito dal Buchner, il quale avrebbe trovato, in esperimenti fatti col veleno secco del tetano e con la rispettiva antitossina convenientemente disciolti in acqua e mescolati in determinate proporzioni, che nella cavia, per la stessa mescolanza, l'antitossina eserciterebbe un'azione più debole che nel topolino bianco. Dal che il Buchner avrebbe tratto appunto la conclusione che il siero specifico non esercita nè in vitro, nè sull'animale, un'azione diretta sulla tossina, ma invece che le due sostanze agiscono con l'intermezzo dell'organismo animale influenzando i tessuti, i territori cellulari in senso del tutto contrario.

La differenza dei risultati ottenuti dal Buchner di fronte a quelli avuti in questo Istituto, può trovare facile spiegazione in una neutralizzazione non assolutamente esatta della tossina contenuta nella mescolanza e dall'essere il detto A. partito, nelle prove sperimentali, dagli animali meno sensibili al tetano, andando verso quelli maggiormente sensibili, per cui un leggero eccesso di tossina che non era avvertito dai primi (topolino), si rivelava facilmente nei secondi (cavia).

Passando allo studio della mescolanza di siero antitetanico e stricnina ed agli effetti che l'iniezione di tale mescolanza determina negli animali, dobbiamo in primo luogo ricordare quanto fu già detto poco sopra, cioè che le iniezioni di siero riescono tanto meno efficaci quanto più si abbrevia il tempo che decorre fra queste e quelle di stricnina; così che le iniezioni contemporanee di siero e stricnina o della loro rispettiva mescolanza, che per ragioni facilmente intuibili devono essere fatte direttamente nelle vene, finiscono di sovente con esito letale. Anche la mescolanza di siero e stricnina iniettata nella cavità peritoneale della cavia dà risultati meno favorevoli di quelli che si ottengono quando il siero e la stricnina sono introdotti separatamente nell'animale e con un congruo intervallo di tempo; occorrendo nel primo caso una dose di siero per lo meno doppia di quella che è sufficiente nel secondo.

Quindi l'impossibilità, per causa del tutto fisica, dipendente dalla diversa costituzione chimica dei due veleni (stricnina e tossina del tetano), di poter completare lo studio con le ricerche sulla mescolanza in vitro di siero e stricnina e sugli effetti che tale mescolanza esercita sulle varie famiglie animali diversamente sensibili alla stricnina, al fine di stabilire un esatto ed inconfutabile confronto fra l'azione antitossica che il siero antitetanico dispiega contro la stricnina e quella che possiede contro la tossina tetanica. Infatti l'assorbimento della stricnina è così rapido e così pronta è la sua azione, da

rendere impossibili ricerche con l'iniezione sottocutanea della mescolanza; da rendere quelle endovenose assai incerte, e quelle endoperitoneali positive, ma a condizione che sia raddoppiata la quantità del siero della mescolanza, o che l'iniezione del siero sia fatta precedere di 30' quella della stricnina.

Tutte queste difficoltà, invece, non esistono per la tossina del tetano, causa una maggior lentezza nel suo assorbimento, nella sua diffusione e nella sua azione; in altre parole per l'esistenza di un periodo di latenza tossica di alcune ore di lunghezza (12-24 h.), durante il quale il siero può esercitare la sua benefica influenza sui territori cellulari sensibili alla tossina del tetano, rendendoli resistenti all'azione di questa.

In ogni modo anche i risultati negativi servono a qualche cosa perchè, oltre a mettere in evidenza le ragioni fisiche e biologiche per le quali l'esperimento riesce impossibile, o per lo meno assai più difficile che non riesca nel tetano, ci dimostrano che il siero antitetanico, in conformità di quanto è stato riconosciuto per la tossina tetanica, non esercita sulla stricnina un'azione neutralizzante o scomponente diretta che dovrebbe essere favorita, anzichè ostacolata, nelle prove per mescolanza nelle quali si ha appunto un contatto immediato; bensì agisce con l'intermezzo dell'organismo animale, influenzando beneficamente i suoi tessuti, tanto da non renderli sensibili alla stricnina o da annullarne totalmente o parzialmente gli effetti per antagonismo fisiologico.

Così possiamo concludere, su questo punto, che le esperienze con la mescolanza in vitro di siero e stricnina trovano in essa ragioni speciali inerenti alla sua costituzione chimica, che la rendono più sollecitamente diffusibile di quanto accade in analoghe esperienze con la tossina tetanica; e che nelle prove praticate sull'animale con l'iniezione separata di siero e veleno, il siero antitetanico si comporta di contro alla stricnina, per riguardo alla dose immunizzante ed ai suoi rapporti con la sensibilità dell'animale per questo alcaloide e per la grossezza della m. d. m., in modo inverso a quello che avviene nelle stesse prove con la tossina del tetano.

Tutti gli esperimenti sulla cavia fin qui ricordati, come è facile accorgersi, erano stati fatti con fine diverso da quello che oggi noi perseguiamo, dovendo semplicemente servire come necessario complemento a studi e ricerche di altro ordine. Peraltro a noi non poteva sfuggire la loro importanza e non potevamo quindi lasciar passare l'occasione favorevole che ci veniva offerta da queste prime prove sulla cavia per continuare nella ricerca con lo intendimento specifico di meglio conoscere la durata massima e le principali condizioni nelle quali le iniezioni in serie su quell'animale possono essere sopportate senza danno, in modo da poterne fare un esatto confronto con tutto quanto fu già precedentemente osservato allo stesso proposito nel coniglio.

Intanto, visto nei precedenti esperimenti che l'animale sopravvive per 25 giorni almeno a serie di iniezioni piuttosto ravvicinate, con intervallo fra le singole iniezioni non superiore a 10 giorni, abbiamo voluto esaminare gli effetti di iniezioni maggiormente distanziate. Ecco il protocollo di alcuni esperimenti:

1° - 28 Dicembre 1920. Iniezione endoperitoneale di cc. 0,3 siero antitetanico cavallo Tagiura del 30 Gennaio 1917, ad una cavia di gr. 540; iniezioni successive con la m. d. m. di stricnina con intervallo da quella del siero di giorni 1, 52, 65, 80.

Alle prime tre iniezioni aveva presentato solo un lieve aumento della eccitabilità generale, alla quarta muore in compendio per causa ignota mentre si estraeva l'ago col quale era stata praticata l'iniezione, sotto convulsioni generali alle quali segue immediatamente l'esito letale.

2° - 3 Febbraio 1921. Cavia di gr. 570. Iniezione endoperitoneale di cc. 0,3 siero antitetanico cavallo Quadrumane del 4 Novembre 1918; successive iniezioni con la m. d. m. di stricnina alla distanza da quella del siero di giorni 1, 25, 36, 68, 97, 131.

Dopo la prima iniezione accesso stricnico grave; dopo la seconda, terza e quarta, solo lieve aumento dell'eccitabilità; dopo la quinta aumento della eccitabilità generale molto forte. Muore in 26′ alla sesta iniezione.

3° - 17 Gennaio 1921. Cavia di gr. 350. Iniezione endoperitoneale di cc. 0,3 siero antitetanico cavallo Ulato del 29 Giugno 1919; dopo iniezioni con la m. d. m. di stricnina alla distanza da quella del siero di giorni 1, 33, 60, 79, 92.

Dopo la prima iniezione ebbe fenomeni di media intensità; dopo la seconda e la terza ebbe un quadro grave; dopo la quarta forte aumento della eccitabilità generale; la morte avvenne alla quinta iniezione dopo 1 h. 3′.

Durante l'esperimento tutti gli animali aumentarono di peso, rispettivamente di gr. 210, 30, 330.

In ogni caso i controlli dimostrarono l'efficienza della dose, morendo nel termine consueto di 18′-20′.

Questi esperimenti dimostrano che nella cavia le iniezioni di stricnina in serie sono assai meglio tollerate che nel coniglio, e per un periodo di tempo assai più lungo. Sembrerebbe quindi che la resistenza dell'animale per tali iniezioni stesse in ragione inversa della sua sensibilità per la stricnina, essendo la sensibilità della cavia, per l'alcaloide in questione, circa 7 volte minore di quella del coniglio. Infatti, mentre nel coniglio la durata massima di resistenza sperimentata con buon effetto fu di 43-45 giorni quando le iniezioni, che in questo lasso di tempo arrivarono rispettivamente a 13 e 11, erano giustamente distanziate; ma moriva quando l'intervallo fra le iniezioni di stricnina raggiungeva i 17 giorni, anche se in questo caso era stato fatto un minor numero di iniezioni dell'alcaloide ed era trascorso un tempo assai breve (27 giorni) dalla iniezione del siero antitetanico; nella cavia invece la resistenza durava ancora dopo 66-79-97 giorni, avendo ricevuto un numero assai minore di iniezioni (3-4-5) praticate ad una distanza assai maggiore di quelle del coniglio (29-32-51 giorni).

Finalmente deve rilevarsi che, nel coniglio, dopo le iniezioni felicemente sopportate, il quadro morboso dell'avvelenamento stricnico era il più spesso grave, per cui di solito l'animale cadeva a terra sotto un accesso convulsivo con grido ed opistotono, ma presto si riaveva e si rialzava, invece nella cavia si aveva il più di frequente un quadro lieve, limitato ad un transitorio aumento della eccitabilità.

Da tutto questo riteniamo possa logicamente concludersi, anche in relazione con quanto è stato rilevato a riguardo della grossezza della dose immunizzante del siero in rapporto con la sensibilità dell'animale per la stricnina, che negli animali meno sensibili a questo alcaloide le iniezioni in serie sono meglio sopportate per la durata dell'esperimento, per essere tollerabile una distanza molto maggiore fra le singole iniezioni e finalmente per dare, nei casi di sopravvivenza, un quadro morboso assai più mite che nel coniglio.

Emergono adunque dalle ricerche comparative sopra riportate relative all' azione del siero antitetanico contro la stricnina e contro la rispettiva tossina, le seguenti comunanze e le seguenti differenze.

Per le comunanze:

1° - Il siero antitetanico agisce tanto per mescolanza in vitro col veleno del tetano e con la stricnina, quanto sull' animale con iniezioni separate di siero e dei singoli veleni.

2° - I risultati favorevoli con iniezioni separate nell' animale di siero e dell' uno o dell' altro veleno, si ottengono in ambedue i casi tanto con iniezioni preventive, quanto con iniezioni contemporanee ed anche con iniezioni curative.

3° - Sia per la tossina tetanica, sia per la stricnina, tali risultati sono più difficili a conseguirsi e richiedono, perciò, maggiori dosi di siero per riuscire positivi, quanto più breve è l' intervallo che separa l' iniezione del siero da quella del veleno.

4° - Gli animali resi resistenti col siero arrivano a sopportare più iniezioni, ripetute a vari intervalli, tanto della stricnina, quanto della tossina del tetano.

5° - La durata della resistenza conferita agli animali, tanto contro la tossina del tetano, quanto contro la stricnina, è in rapporto diretto con la quantità, rispettivamente con la potenza del siero iniettato.

6° - L' antitossina del tetano ha bisogno sempre di un certo lasso di tempo per dispiegare la sua azione nell'animale, tanto per la rispettiva tossina, quanto per la stricnina.

7° - Il siero antitetanico non agisce in modo diretto sulla corrispondente tossina o sulla stricnina, bensì, nell' uno o nell' altro caso, ne annulla gli effetti con l' intermezzo dell' organismo.

8° - Il siero antitetanico esercita egualmente la sua azione sulla tossina del tetano e sulla stricnina per la presenza di un corpo specifico che non si trova affatto nel siero normale e negli altri sieri immunizzanti.

9° - La colesterina agisce allo stesso modo per mescolanza in vitro, tanto sulla tossina tetanica, quanto sulla stricnina annullandone gli effetti. Invece riesce affatto inattiva, e tanto sulla tossina del tetano quanto sulla stricnina, quando colesterina e veleno sono iniettati separatamente nell' animale ed in punti fra loro piuttosto distanti tanto da non potersi direttamente influenzare.

Per le differenze, abbiamo che alcune sono, diremo così, formali e facilmente interpretabili, altre sostanziali e per noi di maggiore interesse.

Fra le differenze formali se ne devono registrare alcune facilmente giustificabili con la diversa sensibilità dell' animale ai due veleni e con la diversità nella loro costituzione chimica. Così la maggiore diffusibilità, il pronto assorbimento, l' azione più repentina della stricnina di fronte alla tossina del tetano, giustificano le maggiori difficoltà che si hanno contro di essa nelle esperienze contemporanee con siero antitetanico, in quella per mescolanze in vitro e nelle esperienze curative. Egualmente la differente sensibilità che gli animali appartenenti a famiglie diverse (coniglio, cavia) hanno rispettivamente verso la tossina tetanica e verso la stricnina, unita alla differenza nel tempo necessario per la loro azione, spiegano il rapporto diverso che passa fra la grossezza della dose di siero

occorrente per annullarne gli effetti, rapporto che è in relazione diretta con tale sensibilità nel caso della stricnina, in ragione inversa nel caso della tossina tetanica, nel quale trovasi invece ad essere proporzionale alla grossezza della U. T.

Allo stesso modo si può spiegare che la colesterina agisca per contatto sulla tossina del tetano, quando la mescolanza è iniettata nel coniglio, e sulla stricnina, quando è iniettata nella cavia, data la diversa sensibilità che questi due animali hanno per i due veleni; minore per la tossina tetanica nel coniglio, minore per la stricnina nella cavia. La trattenuta meccanica di questi veleni ed il lento e graduale assorbimento che tale trattenuta determina, fanno sì che negli animali meno sensibili le mescolanze indicate non provocano nessun disturbo; mentre negli animali più sensibili, anche le piccolissime dosi di veleno circolante, arrivano a determinare fenomeni morbosi ad esito letale; ciò che accade tanto più facilmente per il tetano, data la differenza grande che esiste nel potere della tossina nelle colture di varia provenienza. Così si spiega perchè l'iniezione della mescolanza di colesterina e tossina del tetano uccide la cavia con le nostre colture, che hanno una potenza tetanizzante molto elevata, e riesce invece bene tollerata nel coniglio che, di contro allo stesso veleno, è $2 \, ^1/_2$ volte meno sensibile della cavia, mentre questa sopravvive nelle esperienze fatte dall'Almagià perchè praticate manifestamente con colture molto più deboli. Con i riferiti risultati si dimostra ancora che i lipoidi non operano sulla tossina tetanica, come sulla stricnina, per la presenza di un corpo specifico; perciò la loro azione è ben differente ed in nulla paragonabile a quella che contro gli stessi veleni si ottiene a mezzo del siero antitetanico.

Tutto questo adunque è facilmente intelligibile. Vi sono invece differenze sostanziali che hanno bisogno di una maggiore illustrazione per trovarne la causa, e vedere se in qualche modo si può arrivare a stabilire, anche in via indiretta, se l'azione del siero antitetanico sulla stricnina è un fatto puramente causale, oppure se è legato da stretti vincoli al meccanismo di azione col quale il siero stesso agisce contro la tossina tetanica.

La differenza che maggiormente colpisce nelle ricerche sopra riportate è quella che riguarda la possibilità di ripetere più volte le iniezioni di stricnina senza grave danno dell'animale, anche quando il numero delle iniezioni praticate è molto elevato, e molto grande la distanza di tali iniezioni del veleno da quella del siero fatta in precedenza e che ha valso a conferire all'animale una resistenza che normalmente non ha.

Pure in questo caso possiamo trascurare le piccole differenze che si osservano nelle varie famiglie di animali con iniezioni in serie, sia relative alla durata più o meno lunga della resistenza conferita col siero, sia riguardanti la maggiore o minore tolleranza degli animali ad intervalli più o meno lunghi fra le singole iniezioni, potendo tali differenze dipendere esclusivamente dalla maggiore o minore sensibilità degli animali stessi per la stricnina. Infatti la maggiore durata di resistenza conferita col siero antitetanico di contro alle iniezioni ripetute di stricnina (giorni 97) e la maggiore tolleranza per iniezioni molto lungamente distanziate (fino a giorni 51), noi l'abbiamo osservata a preferenza nella cavia, che sappiamo avere una sensibilità per la stricnina molto minore che nel coniglio, per cui i fatti riscontrati nel primo di questi animali possono manifestarsi, per la ragione accennata, in modo assai più largo che nel secondo.

Invece quello che apparisce inesplicabile, specie dopo tutte le molteplici ragioni di comunanza che abbiamo visto esistere fra azione del siero antitetanico contro il veleno del tetano e quella che lo stesso siero esplica contro la stricnina, è la differenza che passa fra fa resistenza che gli animali trattati col siero presentano per le iniezioni di stricnina, che abbiamo visto essere di durata immensamente più lunga di quella che si verifica per la tossina tetanica. Infatti è noto che nel tetano la durata della resistenza immunitaria conferita col siero specifico è piuttosto breve, per cui se tale resistenza viene saggiata metodicamente con la iniezione della m. d. m. della tossina del tetano praticata a varia distanza da quella del siero, si trova che essa diminuisce gradatamente dopo trascorsi 15 giorni circa, ed è quasi del tutto scomparsa dopo 20-25 giorni. Questo termine varia naturalmente secondo molte condizioni facilmente intelligibili, quali ad esempio la quantità del siero iniettata, il suo contenuto in antitossina, il grado di affinità zoologica dell' animale che fornisce il siero e quello che lo riceve, essendo il siero tanto più trattenuto nell' organismo che lo riceve quanto più è omogeneo, ed essendo più presto eliminato quanto più è eterogeneo. In generale, peraltro, possiamo dire che le dosi medie di siero, quali si usano nella pratica e nelle ricerche sugli animali, dànno una immunità che, anche per il nostro, difficilmente va al di là dei 20-25 giorni, almeno per i gradi facilmente dimostrabili, tanto che nella profilassi del tetano, sia nell' uomo come negli equini, si ritiene opportuno, specie nelle ferite gravi, di rinforzare le due prime iniezioni di siero praticate quanto più presto è possibile, con una terza iniezione fatta dopo otto giorni ed eventualmente con una quarta praticata dopo 15 giorni.

Quando poi il siero è fatto seguire, nelle ricerche sperimentali, da una o più iniezioni di tossina, allora evidentemente l' immunità è più forte e di più lunga durata, perchè alla immunità passiva determinata dal siero si unisce una immunità attiva risvegliata dall' azione della tossina stessa.

Infatti fino dalle prime ricerche eseguite in questo Istituto fu constatato che gli animali i quali avevano ricevuto una determinata dose di siero, resistevano non solo alla iniezione di prova con la tossina tetanica fatta 24 ore dopo, ma anche ad iniezioni successive con la stessa tossina, più volte ripetute, con intervallo di alcuni giorni l' una dall' altra. Ora in questi esperimenti, non solo l' animale resiste alle molteplici iniezioni, ma man mano che si procede in queste, cresce la sua resistenza per effetto di una immunità attiva, dimostrabile con la presenza nel sangue di quantità sempre maggiori di anticorpi. Anzi questo metodo misto, consistente cioè nel conferire l' immunità agli animali con siero specifico e di accrescerne il grado con metodiche iniezioni successive di tossina, che ha servito in primo tempo per la vaccinazione sperimentale negli animali da Laboratorio, ha valso poi e vale tuttora per la vaccinazione dei grossi animali secondo il nostro procedimento. Esso consta di iniezioni della mescolanza: siero antitetanico + tossina tetanica, più volte ripetute ed in proporzioni determinate, finchè l' animale riesce a sopportare senza alcun danno iniezioni di sola tossina praticate in quantità gradatamente e progressivamente crescenti.

Quindi in questi esperimenti sul tetano dobbiamo considerare tre diverse circostanze e cioè:

1° - la semplice immunità passiva conferita col siero ed il tempo della sua durata;

2° - la possibilità di ripetere più volte l'iniezione di tossina negli animali precedentemente preparati col siero;

3° - l'immunità reattiva che gli animali acquistano col ripetersi delle iniezioni, le quali ne aumentano la resistenza e determinano nel sangue maggiore accumulo di anticorpi specifici.

In altre parole in questi casi siamo sempre in tesi di immunità: passiva nel primo, attiva nel secondo, oltre un determinato limite, e attiva nel terzo.

Invece per quanto riguarda la stricnina le cose non sono così chiare come nel tetano, esistendo un manifesto contrasto fra la possibilità di far sopportare all'animale le iniezioni di stricnina per un tempo che va assai al di là di quello comportabile con la resistenza molto breve che il siero è capace di conferire, senza che d'altro lato si abbiano segni certi i quali provino che le iniezioni ripetute di stricnina provvedano di per sè ad aumentare la resistenza nell'animale destando una reazione immunitaria.

Così la soluzione di questo problema assurge ad una questione più generale, quella, cioè, di sapere se nel caso della stricnina siamo nel campo della immunità o in quello del mitridatismo, o se fenomeni immunitari e mitridatismo nella stessa esperienza si confondano e si seguano gli uni agli altri; cosa importante a stabilirsi, tanto se i risultati della ricerca portassero a dimostrare una maggior durata d'azione del siero antitetanico contro la stricnina, molto maggiore che contro la rispettiva tossina, quanto se fosse provato essere questo fatto null'altro che la conseguenza di un'abitudine al veleno e come tale doversi differenziare da quella resistenza, apparentemente eguale ma sostanzialmente molto differente, che a mezzo delle iniezioni ripetute si ottiene pure nel tetano.

Per arrivare quindi alla auspicata soluzione dobbiamo vedere:

1° - quale è la durata della resistenza conferita all'animale col siero contro la stricnina, e quali rapporti passano con quella che si verifica per la tossina tetanica;

2° - quali sono gli effetti di dosi tollerabili di stricnina e se, in virtù di queste, sia effettivamente dimostrabile negli animali un'abitudine all'alcaloide stesso.

A tale fine abbiamo istituito una duplice serie di esperimenti i cui risultati sono riuniti nella seguente tabella:

	Numero d' ordine	Peso gr.	Cavallo siero-produttore	Siero iniettato cc.	Iniezione della m. d. m. di stricnina. Intervallo da quella del siero, giorni :									
					1	16	18	20	21	32	35	36	50	54
1ª Serie	1	290	Tagiura	0,3	vive	—	vive	—	—	—	—	—	—	—
	2	390	»	0,3	vive	—	—	—	vive	—	—	—	—	—
	3	330	Ulato	0,3	vive	—	—	—	—	vive	—	—	—	—
	4	450	Tetra	0,3	vive	—	—	—	—	—	—	—	—	†
2ª Serie	5	260	Tagiura	0,3	—	vive	—	—	—	—	—	—	—	—
	6	310	Ulato	0,3	—	—	—	vive	—	—	vive	—	—	—
	7	302	»	0,3	—	—	—	—	—	†	—	—	—	—
	8	740	Tetra	0,3	—	—	—	—	—	—	—	†	—	—
	9	600	Tagiura	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	†	—

Nella prima serie si trovano le esperienze di controllo, con le quali ci si assicurava che il siero usato, proveniente da cavalli diversi, effettivamente aveva il potere di annullare gli effetti della m. d. m. di stricnina quando questa era iniettata prossimamente, cioè 24 ore dopo la iniezione di siero. Inoltre in alcuni di questi animali fu ripetuta la prova con la stricnina a tempo lontano per vedere se e quanto durava la resistenza del medesimo animale contro la m. d. m. di stricnina.

Nella seconda serie sono riportati gli esperimenti nei quali gli animali iniettati con lo stesso siero dei precedenti, ricevevano in un tempo piuttosto lontano, variabile nei singoli casi, la prima iniezione con la m. d. m. di stricnina.

Il risultato di tali prove fu molto chiaro ed assai interessante. Si trovò infatti che il siero debitamente controllato ed avente il necessario potere antistricnico determina una resistenza contro la stricnina, di non lunga durata, e assai minore di quella che nella stessa cavia o coniglio si riscontra quando le iniezioni della m. d. m. di stricnina si ripetono più volte ad intervalli non successivamente lunghi.

Il limite massimo di resistenza contro la m. d. m. di stricnina da noi constatato fu di giorni 20; cioè si ebbe un termine eguale a quello che si trova nella resistenza conferita con lo stesso siero contro la m. d. m. di tossina tetanica, il quale non eccede, come abbiamo veduto, i 20-25 giorni. Invece gli animali preparati allo stesso modo con siero antitetanico, ma iniettati con la m. d. m. di stricnina, dopo un tempo assai più lungo, di 32-36-50 giorni, morirono tutti al pari dei controlli. Bastava peraltro che tali animali avessero avuto una iniezione di stricnina dopo 24 ore da quella del siero, perchè la resistenza contro la m. d. m. dell' alcaloide fosse assai maggiore di quella di giorni 20

conferita solamente col siero, arrivando fino a 32 giorni (esperimento 3°), salvo poi ad essere del tutto scomparsa dopo 50 giorni (esperimento 4°). Che se poi le iniezioni di stricnina erano ripetute più volte, ma con intervalli non eccedenti un determinato limite, come accadeva negli esperimenti riportati nella prima parte di questo lavoro, allora l'animale poteva resistere a tali prove per un tempo anche più lungo senza risentirne grave danno.

Si deve perciò concludere che anche la durata del potere antistricnico posseduta dal siero antitetanico è assai limitata ed è uguale a quella che lo stesso siero possiede contro la tossina tetanica; l'una, come l'altra, arrivano a 20 giorni circa.

Risulta inoltre da tutto quanto è stato sopra riferito che la resistenza di lunga durata la quale si osserva negli animali sottoposti ad iniezioni multiple con la m. d. m. di stricnina praticate col voluto intervallo, resistenza che, come abbiamo visto, è assai più lunga di quella conferita con una semplice iniezione di siero, trova la sua ragione in due coefficienti distinti; da un lato nell'azione antagonistica del siero che arriva a far sopportare all'animale una prima iniezione con la m. d. m. di stricnina, e dall'altro nell'abitudine al veleno che la prima o le prime iniezioni di stricnina determinano, in modo che l'animale finisce con l'essere per lungo tempo meno sensibile alla medesima dose di tale veleno, la quale perciò può essere iniettata più volte senza grave danno. In altre parole nelle iniezioni in serie, nelle quali molte volte e per lungo tempo la m. d. m. di stricnina viene ad essere tollerata, solo la prima parte della resistenza a questo veleno è da attribuirsi all'azione del siero precedentemente introdotto; invece la seconda parte di tale resistenza deve ascriversi esclusivamente all'abitudine al veleno che si manifesta appunto negli stessi animali dopo che sono riusciti a sopportare con la iniezione del veleno una m. d. m. di stricnina.

In ultimo, al fine di meglio illustrare quanto è stato esposto intorno alla resistenza degli animali alle iniezioni più volte ripetute di stricnina, abbiamo voluto ricercare con appositi esperimenti se effettivamente esistesse negli animali convenientemente trattati un'abitudine a tale veleno, la quale come è noto, viene negata da scrittori autorevolissimi.

Con questo intendimento abbiamo praticato in tre cavie iniezioni con dosi submortali di stricnina non eccessivamente frazionate, operando precisamente nel modo seguente:

Una prima cavia ebbe 1/3 + 1/3 + 1/2 + 1 m. d. m., con intervallo di 5-6-8 giorni.

Una seconda cavia riceve 1/2 + 1/2 + 3/4 + 1 m. d. m. con intervallo di 5-4-8 giorni.

Una terza cavia ebbe 2/3 + 2/3 + 1 m. d. m. con intervallo di 5-6 giorni.

La prima e la seconda risposero alla iniezione della m. d. m. di stricnina con leggero e transitorio aumento della eccitabilità; la terza ebbe accesso stricnico, non grave e di breve durata, rimettendosi subito in perfetta salute. In questo animale si osservò in modo evidentissimo che erano stati attaccati dal veleno solamente i centri spinali, mentre quelli bulbari, a differenza di quanto comunemente si verifica, non apparivano menomamente turbati.

Il controllo iniettato con la stessa soluzione di stricnina che aveva servito per gli esperimenti sopra riportati, ebbe accesso stricnico grave dopo 11′ dalla iniezione e morì al 13° minuto.

La prima e la terza cavia sopportarono poi successivamente altre iniezioni con la m. d. m. di stricnina, praticate rispettivamente con intervallo dalla prima di giorni 5-12 e 6-12-16-57. Praticando queste iniezioni nella cavia n.° 3, si ebbe ad osservare che essa alla seconda ed alle seguenti iniezioni con la m. d. m. di stricnina presentò un quadro morboso assai più mite di quello che seguì alla prima; cioè mentre dopo questa si produsse un accesso stricnico di mediocre intensità, dopo le altre si osservò solamente un lieve aumento della eccitabilità generale. Quindi non solo gli animali dopo breve preparazione con dosi submortali di stricnina arrivano a resistere ad una intera dose mortale, ma anche a più iniezioni della stessa dose praticate successivamente, al seguito delle quali si verifica pure un notevole miglioramento del quadro morboso presentato dall'animale stesso rispetto a quello osservato dopo la prima iniezione.

Da tutto questo si deve concludere che nella cavia è possibile l'abitudine alla stricnina, contrariamente a quanto universalmente si ammette sulla assoluta renitenza dell'organismo animale per questo alcaloide; anzi tale abitudine si ottiene in breve tempo (10-16 giorni), con poche dosi e con dosi non eccessivamente frazionate.

Ciò illustra e mette fuori di discussione quanto è stato sopra affermato riguardo al significato della resistenza contro la stricnina che si osserva in secondo tempo negli animali preparati con siero antitetanico, fuori del limite nel quale questo siero esercita la sua azione. Sembra poi che questa resistenza alla stricnina costituisca una forma tutta speciale di abitudine al veleno in quanto non occorre per determinarla, come ordinariamente avviene, un lungo tempo di preparazione e dosi di veleno molto frazionate e progressivamente crescenti, ma bastano poche dosi submortali di stricnina e dosi relativamente grosse, perchè l'animale possa senz'altro resistere alla m. d. m. che uccide i controlli in 15-25 minuti.

E se vogliamo da questi dati di fatto sull'abitudine degli animali alla stricnina risalire a concetti teorici informati alla teoria di Centanni-Ehrlich, possiamo dire che la iniezione nelle cavie della dose submortale della stricnina medesima, o quella della intera dose mortale resa sopportabile da precedenti iniezioni di siero antitetanico, hanno per effetto di distruggere buona parte dei ricettori del sistema nervoso e particolarmente quelli relativi alla porzione bulbare, per i quali il veleno sembra avere una maggiore affinità; cosicchè le iniezioni successive con la stessa dose mortale riescono senza effetto o quanto meno determinano solo fenomeni di aumentata eccitabilità spinale. In ragione poi della lenta riproduzione di tali ricettori, le iniezioni della m. d. m. di stricnina possono essere ripetute più volte, purchè la distanza fra l'una e l'altra non superi un determinato spazio di tempo che è quello necessario per la riproduzione completa dei ricettori che andarono precedentemente perduti. Che se poi si lascia trascorrere un intervallo maggiore fra le singole iniezioni, dando così il tempo necessario per aversi la rigenerazione completa dei ricettori stessi, allora l'animale torna ad avere la sensibilità normale per la stricnina e muore come i controlli alla iniezione della m. d. m. di questo alcaloide.

La rapidità con la quale avviene la rigenerazione dei ricettori è maggiore nel coniglio (15 giorni), minore nella cavia (51 giorni), ossia sta in ragione diretta della sensibilità dell'animale per la stricnina.

Quindi nel mitridatismo il tempo per la ricostituzione dei ricettori seguirebbe la stessa legge che presiede nell'immunità alla riproduzione dei ricettori stessi. Infatti, quanto più l'animale è sensibile alla stricnina, tanto più rapido è il ritorno della sensibilità per questo alcaloide, quindi tanto più rapida è la riproduzione dei ricettori che erano andati perduti; precisamente come nella immunità nella quale tanto più un animale è sensibile ad un dato antigene, tanto più pronta, più attiva, più esuberante è la produzione e la superproduzione dei ricettori, rispettivamente maggiore l'accumulo di anticorpi nel sangue.

Così le differenze che si osservano nelle iniezioni in serie praticate con la stricnina e con la tossina del tetano sono tutte relative alla differenza di natura e di costituzione di questi veleni ed al modo col quale l'organismo ad essi risponde, e non riguardano affatto il meccanismo col quale il siero antitetanico esplica la sua azione contro i due veleni, meccanismo che in ambedue i casi sarebbe sempre lo stesso.

Risultano quindi da un particolare esame di confronto da noi esteso a tutti i punti della questione, le seguenti conclusioni finali: Il siero antitetanico si comporta contro la stricnina in modo perfettamente identico a quello col quale esso agisce contro il veleno del tetano e salvo piccole varianti di poca importanza, da attribuirsi interamente al diverso grado di sensibilità che gli animali sperimentati offrono rispettivamente contro la stricnina e contro il veleno del tetano, in nulla può distinguersi l'azione che il siero dispiega nel primo caso, da quella che dispiega nel secondo. Riguardo al modo col quale il siero esplica tale sua azione, dopo queste nuove esperienze rimane fermo e nuovamente provato tutto quanto il Lusini ha ammesso per primo sull'azione antagonistica fra il detto siero e la stricnina e quanto fu stabilito prima di altri dal Prof. Tizzoni e dalla Dott.ª Cattani intorno al meccanismo d'azione fra il siero stesso e la tossina tetanica. Data la grande diversità di natura e di costituzione dei due veleni, rimane esclusa ogni possibilità di azione diretta, di ordine puramente chimico, fra siero antitetanico da un lato e stricnina e tossina del tetano dall'altro; bisogna invece pensare esclusivamente ad un'azione fisiologica che il siero antitetanico, coll'intermezzo dell'organismo esercita sui due veleni, fissandosi saldamente in punti determinati dell'arco diastaltico, ed in tal modo impedendo o frenando gli effetti nocivi dei veleni tetanizzanti, qualunque sia la loro natura, siano cioè rappresentati da tossine batteriche che agiscono come enzimi, oppure siano dati da alcaloidi vegetali di natura ben definita come la stricnina.

Per completare poi il presente argomento rimane ancora da stabilire se è effettivamente lo stesso anticorpo contenuto nel siero antitetanico che, come sembra, dispiega azione antagonistica contro la stricnina ed immunizzante contro il veleno del tetano; se e quali rapporti esistano nel siero di animali a vari gradi di vaccinazione fra la curva antistricnica e quella antitossica contro il veleno del tetano. Tutto ciò formerà oggetto, più tardi, di speciali pubblicazioni.

BIBLIOGRAFIA

Almagià. — Sul rapporto fra la sostanza nervosa centrale e la tossina del tetano. 1ª Comunicazione. « Lo Sperimentale », 1906, fasc. V.

Id. — Nuove esperienze sull'azione che la colesterina e la lecitina esercitano sulla tossina tetanica e sul virus rabido. « Boll. della R. Accademia Med. di Roma », 1908, fasc. V.

Id. — Ricerche sulla possibilità di neutralizzare la stricnina con la colesterina, lecitina, ecc. « Ibidem », fasc. 3° e 4°.

Brunner. — L'intoxication par la Strychnine et le tétanos. « Russiches Arch. f. Path. », Marzo, 1898.

Buchner. — Ueber Bakteriengifte und Gegengifte. « Munchener Med. Wochenschr. », nn. 24-25, 1893.

Lusini. — Sul meccanismo d'azione dell'antitossina Tizzoni e della stricnina. Nota preventiva. « Riforma Medica », Agosto 1897 e « Arch. Ital. di Biologia », T. XXVIII, fasc. 1°.

Id. — Sull'antagonismo d'azione dei sieri antitetanici Tizzoni, Behring e Roux « Arch. di farmacologia e terapeutica », Vol VIII. fasc 8° e 9°.

Tizzoni. — Vaccinazione e sieroterapia contro il tetano. Vallardi, Milano.

Tizzoni e Cattani. — L'immunità contro il tetana studiato negli animali molto recettivi per questa infezione. « Riforma Medica », 1891, nn. 183 e 184.

Id. — Alcune ricerche relative all'immunità per il tetano. « Riforma Medica », nn. 192 e 193.

Tizzoni e Perrucci. — Intorno ai criteri scientifici per giudicare in modo rapido e sicuro sulla reale efficacia del siero antitetanico. « Il Policlinico », 1915, Vol. XXII, M. - Comptes réndus, T. 160, p. 845. Séance du 28 Juin 1915.

Id. — Sulla determinazione del potere immunizzante del siero antitetanico a mezzo della stricnina. « Il Policlinico ». Sez. Medica, 1909. - Ann. Istituto Pasteur. T. XXXIII, p. 723.

ULTERIORI RICERCHE INTORNO ALL'AZIONE DEGLI ELEMENTI RADIOATTIVI SUL CUORE

MEMORIA

DEL

Prof. LODOVICO BECCARI

letta nella Sessione del 29 Aprile 1923

Le osservazioni ed esperienze, che riferisco nella presente nota, costituiscono la continuazione di ricerche già da me iniziate intorno all' importante problema dell' azione biologica dei corpi radioattivi.

I risultati dello Zwaardemaker relativi alla funzione dei metalli radioattivi nell' attività cardiaca (ai quali mi riferisco già nella mia precedente memoria) [1] sono stati ottenuti in condizioni sperimentali così speciali, che mi è parso utile tentare altre vie di esperimento per chiarire il problema. E per verità i detti risultati, pur tanto interessanti, sono stati ottenuti sul cuore di rana isolato e sottoposto a circolazione artificiale con pure soluzioni saline isotoniche (soluzione di Ringer), la cui composizione veniva opportunamente modificata sottraendone l' elemento fisiologico indispensabile, il potassio, per sostituirlo con altri elementi radioattivi o per fare agire poi sul cuore così disturbato nella sua ritmica funzione influenze radioattive dall' esterno. Ho già accennato nel citato lavoro alle critiche mosse da altri e da me alle interpretazioni dello Zwaardemaker, le quali appunto, senza negare l' importanza dei fenomeni, mettono in rilievo l' incertezza dell' ipotesi di quell' Autore. Penso che anche il metodo seguito non vada esente da critiche, quando si consideri la profonda modificazione imposta agli elementi funzionali con la circolazione artificiale di una semplice soluzione salina. Non basta il fatto, che il cuore isolato ed irrigato con soluzione di Ringer conserva le proprietà automatiche e contrattili per un certo tempo, per provare che esso non sia affatto modificato nei più delicati processi trofici e funzionali; e tale dubbio sarà tanto più giustificato quando, per di più, eliminiamo dal liquido circolante l' uno o l' altro dei componenti indispensabili. Onde è a ritenersi che questo metodo non possa applicarsi sempre senza riserve; giacchè la semplificazione che esso arreca è più apparente che reale, inquantochè introduce nel quadro funzionale elementi ignoti (costituiti dalle predette

---

[1] Azione degli elementi radioattivi sul cuore. *Memorie della R. Accademia delle Scienze*, 28 maggio 1922. Bologna, Serie VII, Tomo IX, p. 115, 1921-22.

immancabili modificazioni di ambiente interno), che piuttosto complicano il problema. Sarebbe desiderabile scostarsi quanto meno si può dalle condizioni normali di nutrizione dei protoplasmi. O almeno è indispensabile che i fenomeni verificati nelle condizioni artificiali suddette, si verifichino pure e trovino conferma in condizioni sperimentali più vicine alla norma. In base a queste considerazioni generali ho diretto le ulteriori mie ricerche sull' azione delle sostanze radioattive.

E anzitutto ho iniziato ricerche sull' influenza diretta delle *radiazioni*. Esse non sono che un tentativo preliminare, i cui risultati, per quanto in gran parte negativi, ritengo utile comunicare.

L' azione diretta delle radiazioni sulla funzione cardiaca non è stata oggetto di indagine se non per parte dello Zwaardemaker e suoi allievi nel modo che ho sopra indicato. Io ho voluto tentare l' applicazione di esse al cuore nelle condizioni di maggiore integrità nutritiva e funzionale, quale è quella che si presenta quando esso conservi i suoi rapporti normali e sia tuttora irrigato dal sangue.

Tuttavia è lecito già *a priori* dubitare che sul cuore normalmente funzionante le radiazioni possano manifestare effetti immediati e visibili, come invece fanno altri agenti, i quali producono fenomeni di eccitamento o di paralisi degli elementi funzionanti. E ciò perchè l' esperienza medica sull' applicazione del radio ci avverte già che gli effetti non sono immediati e non sono dello stesso ordine di quelli che consideriamo o utilizziamo come *stimoli*. Eppure possono esistere manifestazioni funzionali capaci, per la loro delicatezza, di rivelarci gli intimi cangiamenti, che senza dubbio l' energia raggiante determina nei protoplasmi.

Allora ho pensato di valermi bensì del cuore di rana in condizioni di massima integrità funzionale, ma dopo averlo reso atto, mediante la legatura del seno e la separazione funzionale della regione atrio-ventricolare, a rivelare i più piccoli stimoli eccitomotori, come ho già avuto opportunità di provare nello studio dei cardiocinetici [1]. Ho sottoposto quindi l' animale così preparato all' irradiazione per periodi di tempo vari osservando come si comportava il cuore.

Nella rana, immobilizzata con la distruzione del midollo spinale, mettevo a nudo il cuore, liberandolo pure del pericardio; indi praticavo la classica legatura di Stannius nel solco *seno-atriale*, la quale produce l' arresto diastolico della regione atrio-ventricolare. Tolta poi con cautela la legatura stessa, si ristabiliva il circolo nelle cavità cardiache, le quali quindi venivano a trovarsi nelle condizioni più propizie di nutrizione e di eccitabilità. Come ho già altrove provato, si ottiene così un eccellente preparato fisiologico, sensibilissimo ad ogni stimolazione capace di mettere in attività il centro atrio-ventricolare isolato.

Ho potuto usufruire di un buon preparato di bromuro di *mesotorio* [2] gentilmente messo a mia disposizione dall' egregio collega Prof. A. Masotti, a cui rendo vivi ringra-

[1] *Memorie della R. Accademia delle Scienze*, 1920 e 1921.

[2] Esso ha il peso di 28 milligr.; il suo elevato potere radioattivo è stato anche confermato dagli ottimi e rapidi risultati ottenuti con lo stesso apparecchio dal Prof. D. Majocchi nella sua Clinica Dermosifilopatica in varie dermopatie.

ziamenti. Esso è contenuto in un apparecchio metallico a placca di 15 mm. circa di diametro. Posta la rana operata sopra un piano orizzontale in posizione supina sospendevo la placca al disopra del cuore stesso, alla distanza minima possibile (circa 1 mm.) ed in modo che il centro della placca corrispondesse alla base del ventricolo.

Come ho già descritto in altri miei lavori il cuore con legatura del seno presenta a considerare: il seno, le cui contrazioni ritmiche riproducono il ritmo primitivo del cuore stesso intatto; la regione atrio-ventricolare, la quale resta in riposo diastolico per periodi di diversa durata da animale ad animale, ma abbastanza uniformi e costanti nello stesso individuo, e presenta dei gruppi di contrazioni atrio-ventricolari a tipo nodale, per lo più in numero limitatissimo (da 1 a 3 o 4) ed abbastanza costanti ed uniformi essi pure; e ciò per molte ore, anche 24 e talora 48 ore. Le modificazioni che si possono verificare per azioni di sostanze o altri stimoli applicati al cuore riguardano da un lato il seno, dall' altra la regione atrio-ventricolare; e in questa può trattarsi di alterazioni delle pause o dei gruppi di contrazioni atrio-ventricolari.

Nei cuori sottoposti all' irradiazione determinavo con un cronometro la durata delle pause — e il numero delle contrazioni atrio-ventricolari dei singoli gruppi — potendo in tal modo avvertire le più tenui alterazioni funzionali del cuore in rapporto alla eccitabilità del centro atrio-ventricolare.

Le osservazioni fatte fino ad ora non sono, per numero e per armonia di risultati, sufficienti a trarre conclusioni generali e definitive. Esse richiedono lungo tempo e ripetuti controlli; e per ora mi limito a darne notizia succinta e preliminare.

In nessun caso, anche per una irradiazione prolungata (da *un' ora* fino a *tre* ore) ho mai osservato fenomeni di stimolazione del centro atrio-ventricolare isolato. I gruppi di contrazioni suddette non si modificano in genere nè per numero nè per carattere. Nemmeno ho notato fatti di depressa funzionalità; anzi la durata della vitalità del cuore o il modo di reagire di questo a stimoli chimici specifici (es.: potassio, digitalina) non sono modificati. Al contrario ho notato in vari casi (ma non sempre) una tendenza all' abbreviarsi delle pause diastoliche dell' atrio-ventricolo fino alla metà circa del valore primitivo; tale abbreviamento non è in genere proporzionale alla durata dell' irradiazione, e non cessa immediatamente con qnesta, ma persiste talora per ore; il ritorno alla lunghezza primitiva delle pause è un argomento a conferma che molto probabilmente l' irradiazione è stata la causa della modificazione predetta. E, se il fatto risultasse costante starebbe ad indicare che l' energia raggiante, mentre non provoca alterazioni apprezzabili dell' eccitabilità del centro atrio-ventricolare, esercita un' azione acceleratrice su quegli intimi processi del chimismo protoplasmatico, da cui quasi sicuramente si generano gli stimoli, che determinano la ritmica attività del centro atrio-ventricolare stesso (gruppi di contrazioni nodali).

Azione dell' uranio e del torio sul centro atrio-ventricolare isolato.

La stessa metodica mi ha servito per istudiare l' azione diretta sul cuore del torio e dell' uranio, come già feci per il potassio e i suoi omologhi.

La sostituzione di questi due metalli radioattivi al potassio nel liquido di circolazione pel cuore isolato ha per verità confermate in linea generale le osservazioni di Zwaardemaker. Ma si è già notata la notevole differenza che essi presentano rispetto al potassio nel determinare la ripresa del ritmo cardiaco [1]. E, come ho già rilevato, sarebbe assai più importante riconoscere la loro azione sul cuore in condizioni di maggiore integrità fisiologica.

Anzitutto ho sperimentato sul cuore preparato con la legatura del seno per applicazione diretta su di esso di una soluzione isotonica di *nitrato di torio* e di *nitrato di uranile*. Come risulta dai miei lavori antecedenti basta versare una o due gocce di soluzione isotonica di cloruro di potassio o di rubidio sul cuore così preparato per vedere istantaneamente entrare in attività l' atrio-ventricolo, che era in arresto diastolico. Se il cuore è sospeso per la punta alla leva scrivente il contatto della soluzione col ventricolo e con l' atrio è brevissimo perchè esso vi scorre sopra e si raccoglie, sul piano della cavità toracica, a contatto col seno e con le grosse vene cave.

Torio — La soluzione isotonica di nitrato di torio versata a goccia a goccia sull' atrio ventricolo non manifesta nessuna azione stimolante immediata nè tardiva. Il liquido, raccoltosi intorno alle vene ed al seno, può venire assorbito attraverso le pareti di queste parti ed esercitare l' azione sul cuore entrando nelle cavità di questo, come si verifica con la digitalina ed altre sostanze, ma ciò non avviene nemmeno dopo un tempo assai lungo. Si osserva anzi che al contatto con la soluzione di torio i tessuti si modificano presentando un aspetto opaco e i liquidi organici lentamente intorbidano per la formazione di coaguli. Il sale di torio possiede un' azione locale precipitante e coagulante, il che spiega bene la sua poca diffusibilità nei tessuti e l' impossibilità di studiarne l' azione col metodo della diffusione nelle cavità cardiache dall' esterno. Se poi si immerge per qualche minuto tutto il cuore nella detta soluzione, allora si nota anche più spiccatamente sul ventricolo l' azione alterante diretta sui tessuti viventi: il ventricolo si raggrinza, entra in una specie di contrattura e perde più o meno rapidamente la proprietà di contrarsi; qualche volta prima della finale rigidità si possono osservare gruppi di contrazioni, che attestano una stimolazione del centro atrio-ventricolare.

Adoperando soluzioni di questo sale diluite con diversi volumi di Ringer non si hanno migliori risultati; le alterazioni locali sono minori o mancano, ma non si manifestano modificazioni dell' attività dell' atrio-ventricolo.

Come si vede l' azione tossica locale del nitrato di torio, per alterazione dei tessuti e massime delle fibre muscolari cardiache, prevale e maschera le possibili influenze di esso, in diluizione conveniente, sugli elementi nervosi intracardiaci.

---

[1] Vedi il lavoro mio citato. pag. 117-118.

Uranio — Anche il *nitrato di uranile* in soluzione isotonica ha azione precipitante sulle proteine ed a contatto prolungato dei tessuti altera il protoplasma. Dalle mie osservazioni risulterebbe però che questa sua azione locale è meno intensa e deleteria di quella del torio. Anch' esso applicato a gocce sul cuore sospeso non dà mai effetti paragonabili a quelli del potassio; anzi per lo più manca ogni effetto anche se la soluzione resta a contatto col seno, massimamente se l' animale non ha perduto sangue nella preparazione e legatura del seno, e le cavità cardiache sono ripiene di esso. Immergendo in detta soluzione tutto il cuore, si notano, specie nel ventricolo, alterazioni simili a quelle determinate dal sale di torio, ma in un tempo più lungo e con intensità minore.

Per l' uranio però non è impossibile osservare anche con l' applicazione dall' esterno un' azione specifica sul cuore preparato, e ciò quando l' organo sia esangue o quasi. Allora o per breve immersione diretta del cuore nella soluzione isotonica o per diffusione attraverso il seno e l' atrio si manifesta una spiccatissima azione eccitomotrice sul centro atrio-ventricolare isolato, sì che può ristabilirsi un ritmo uniforme e prolungato per notevole tempo.

Tutte queste difficoltà, quasi assolute nel caso del torio e molto frequenti nel caso dell' uranio, dovute all' azione precipitante e tossica locale dei loro sali, poterono essere eliminate introducendo direttamente nelle cavità cardiache la sostanza in esperimento. Questo potei fare iniettando con un sottilissimo ago-cannula le soluzioni nella cavità del seno attraverso una delle grosse vene cave. È inutile ch' io mi dilunghi sulle necessarie cautele da aversi per non ledere in alcun modo il cuore e per non avere emorragia

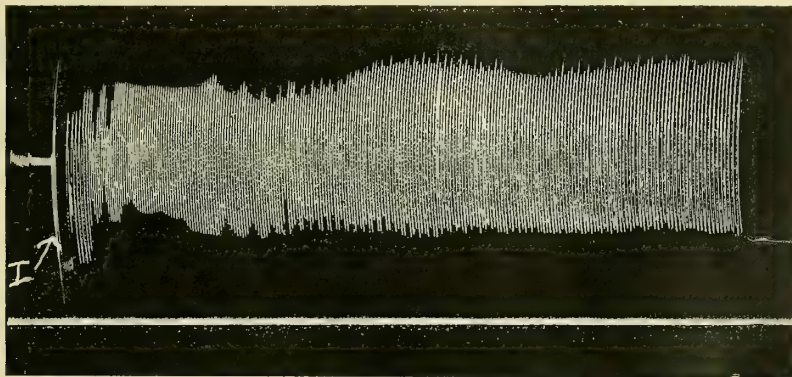



Fig. 1. *Nitrato di torio.* Cuore di rana; *centro atrio-ventricolare isolato.* I. Effetto eccitomotore dovuto all' iniezione nella cavità del seno di cc. 0,2 di soluzione isotonica di *nitrato di torio* diluita a 1 : 10 con Ringer. Tempo in secondi.

copiosa. La soluzione isotonica dei rispettivi nitrati veniva diluita circa 10 volte con liquido di Ringer allo scopo di evitare azione tossica esagerata. Sarebbe stata mia intenzione precisare meglio la dose minima attiva tanto del nitrato di torio che del nitrato di uranile; ma il metodo seguito rende malagevole questa operazione. Del resto i risultati ottenuti sono così manifesti e costanti, che la questione della dose passa in seconda linea.

Tanto il nitrato di torio (Fig. 1ª) che quello di uranile (Fig. 2ª e 3ª) arrivando in contatto delle cavità atrio-ventricolari esercitano un' immediata azione, che, per le dosi impiegate, è in parte *tossica* in parte *eccitomotrice*. L' azione *tossica* è immediata ed è più o meno intensa a seconda che la soluzione iniettata arriva nelle cavità cardiache più o meno mista al sangue. Essa si manifesta in prevalenza sul ventricolo, che entra in contrattura e presenta una particolare rigidità della fibra muscolare; più resistente è l' atrio il quale per lo più entra in funzione ritmica da solo mentre il ventricolo pare totalmente ineccitabile. Il seno venoso (come del resto si può bene osservare anche per applicazione della soluzione isotonica dall' esterno) è il più resistente; il ritmo con tinua regolare, soltanto l' energia delle contrazioni diminuisce molto.

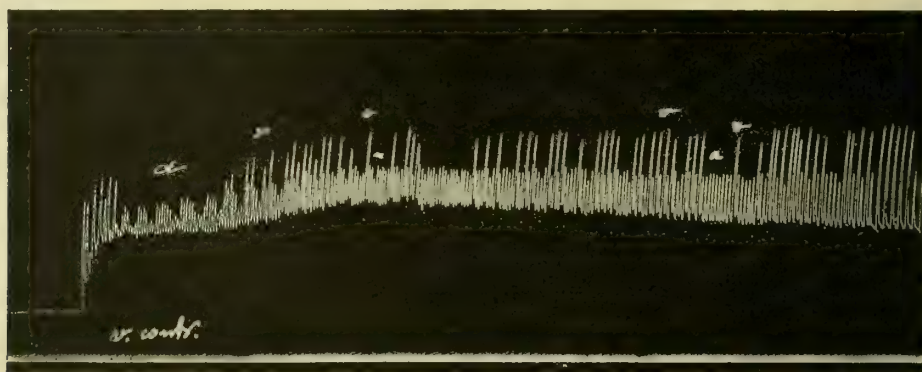



Fig. 2. *Nitrato di uranile*. Cuore di rana; *centro atrio-ventricolare isolato*. Effetto immediato dell' iniezione nella cavità del seno di cc. 0,3 di soluzione isotonica di *nitrato di uranile* diluito a 1:10 con Ringer. Azione tossica contratturante iniziale ed eccitomotrice insieme: *a* contrazione atriale, *v* contrazione atrio-ventricolare. Tempo in secondi.

Ma contemporaneamente si stabilisce un *ritmo atrio-ventricolare*, il quale prova un' azione eccitante sul centro relativo isolato. A poco a poco il movimento del sangue nelle cavità cardiache, operando una specie di lavatura del tessuto muscolare, attenua i fenomeni tossici, contratturali, ed il ventricolo riprende gradatamente la propria contrattilità. Allora si hanno vere contrazioni nodali, frequenti e ritmiche, come per tutti gli stimoli continuati che agiscono sul centro atrio-ventricolare isolato. Quando le proprietà dell' atrio e del ventricolo sono ridivenute normali (per eliminazione dell' eccesso di torio o di uranio, che intossicavano il miocardio) allora la proprietà eccito-motrice di questi due elementi apparisce evidentissima. Si ha un ritmo atrio-ventricolare regolare e prolungato. L' esame dei tracciati relativi è molto interessante. Con lo stabilirsi di questo ritmo regolare il rinnovamento del sangue nelle cavità cardiache si fa più attivo; così procede l' azione svelenatrice che a poco a poco attenua pure l' azione eccitante sui centri intracardiaci; riappariscono le pause diastoliche pur conservandosi lunghi e regolari gruppi di contrazioni atrio-ventricolari; infine anche questi decrescono di ampiezza e dopo un tempo variabile, che può essere anche notevole (es.: un' ora) riappare il ritmo consueto del cuore che abbia il centro atrio-ventricolare isolato del seno.

Con questo metodo e con gli speciali accorgimenti richiesti dalle proprietà chimiche dei sali di torio e di uranile, mi è stato quindi possibile dimostrare *direttamente* l'azione *eccito-motrice* di questi due importanti elementi radioattivi sul cuore fisiologicamente intatto per quanto riguarda la nutrizione e la condizione di eccitabilità dei suoi elementi.

In quale rapporto possa stare questa loro azione eccito-motrice con le loro proprietà radioattive non è possibile affermare per ora. Ma è d'altra parte interessante notare

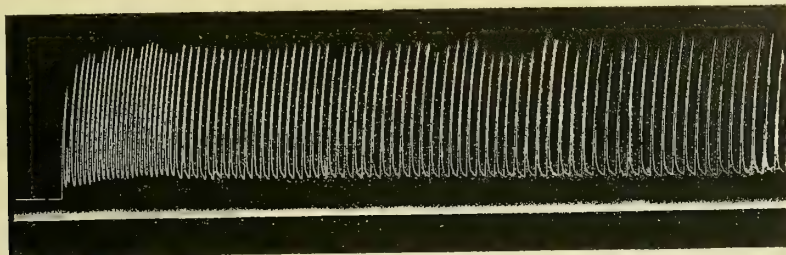



Fig. 3. *Nitrato di uranile.* Lo stesso preparato della Fig. 2. Dopo 22′ dall'iniezione nella cavità del seno. Gli effetti tossici si sono dileguati; quelli eccitomotori persistono bene evidenti come dimostra il presente gruppo spontaneo di contrazioni atrio-ventricolari. Tempo in secondi.

che fra il torio e l'uranio da un lato ed il potassio dall'altro esiste anche un'altra analogia, ed è che tutti sono anche *veleni muscolari, contratturanti*, e poi *paralizzanti*, e che queste azioni tossiche possono essere tolte mediante la lavatura degli elementi contrattili e l'asportazione del veleno; cioè si tratta di processi *reversibili*, dovuti alla presenza ed alla concentrazione di dati principi nell'ambiente in cui si svolgono i fenomeni più intimi del protoplasma.

Istituto di Fisiologia della R. Università di Bologna
Diretto dal Sen. Prof. P. Albertoni

SULLA COMPENSAZIONE SPEDITIVA DI UNA POLIGONALE

NOTA

DEL

PROF. FEDERICO GUARDUCCI

letta nella Sessione del 10 Dicembre 1922

I.

Ricorre talvolta nella pratica della Geodesia di dettaglio e, spessissimo, in Topografia di dover determinare la relazione di posizione fra un certo numero di punti rendendoli vertici di poligonale chiusa della quale si misurano tutti i lati e tutti gli angoli.

Come è noto, a causa degli errori inevitabili che si commettono in queste misure, la figura che ne risulterà non sarà, in generale, *geometrica*, ossia i suoi elementi osservati (lati ed angoli) non sodisfaranno esattamente nè alla condizione di chiusura angolare, la quale esige che la somma degli n angoli interni misurati uguagli esattamente $2(n-2)$ retti, nè a quella così detta *perimetrale*, per la quale occorre che le somme algebriche delle proiezioni dei lati sopra due direzioni qualunque (che, in generale, si assumono fra loro perpendicolari), siano separatamente nulle.

Le discordanze che vengono a risultare si debbono, in generale, ripartire in qualche modo su tutti gli elementi (lati e angoli) del poligono, ed il procedimento rigoroso che si dovrebbe seguire per fare ciò, è dato dal calcolo di compensazione secondo il metodo dei minimi quadrati, il quale consiste, come è noto, nel calcolare pei lati e per gli angoli delle correzioni tali che, mentre riducono il poligono ad essere rigorosamente geometrico, sodisfano al tempo stesso alla condizione che la somma dei loro quadrati sia un minimo. Se non che, una compensazione eseguita con tal metodo riesce, in generale, una operazione assai lunga e prolissa che, se è necessaria nei calcoli geodetici vasti e di alta precisione, non è sufficientemente giustificata nei piccoli lavori correnti della bassa geodesia e della topografia pei quali è più opportuno seguire invece un procedimento più semplice e sommario, per quanto un poco empirico.

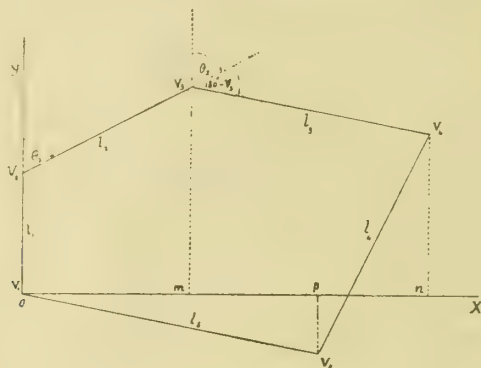
II.

Consideriamo dunque un poligono chiuso avente per vertici $V_1\ V_2 \ldots$ (V. figura) ed assumiamo uno di questi vertici (p. es.) V_1, come origine di un sistema di coordinate rettilinee ortogonali prendendo per asse delle y la direzione $V_1\ V_2$ e, per asse delle x, la perpendicolare ad essa condotta per V_1.

Indichiamo inoltre con l_1, l_2, l_3,... respettivamente i lati partenti da V_1, V_2, V_3,... i cui orientamenti θ_1, θ_2, θ_3, ... rispetto all'asse delle y si otterranno aggiungendo successivamente all'orientamento del lato precedente il supplemento dell'angolo interno del poligono nel vertice che si considera; sarà così

$$\theta_1 = 0 \qquad \theta_2 = \theta_1 + 180^\circ - V_2, \qquad \theta_3 = \theta_2 + 180^\circ - V_3 \ldots$$

La somma degli angoli interni del poligono risulterà, a causa degli errori di osservazione, un poco diversa da $2(n-2)$ angoli retti, e noi ripartiremo questa differenza in parti uguali e col dovuto segno su ciascun angolo; verremo così ad ottenere una com-

pensazione angolare alquanto sommaria, ma sufficiente, se gli angoli sono stati osservati tutti presso a poco colla stessa precisione. Potremo così facilmente formare le prime quattro colonne dell'unito modello; nella quinta formeremo i supplementi degli angoli interni (corretti) dei vertici del poligono e, dopo aver posto 0° gradi per θ nel primo vertice V_1, formeremo nel modo anzidetto i successivi orientamenti θ dei lati l_1 l_2 l_3 ... rispetto all'asse delle y.

Come abbiamo accennato, per la chiusura perimetrale, dovrebbero risultare nulle le somme algebriche delle proiezioni dei lati sugli assi delle x e delle y; si dovrebbe, cioè, avere:

$$(1) \qquad \begin{aligned} \Sigma\,(l_s \operatorname{sen} \theta_s) &= 0 \ldots \text{ per l'asse della } x \\ \Sigma\,(l_s \cos \theta_s) &= 0 \ldots \text{ » » » } y \end{aligned}$$

in ciascuna delle quali però, a causa degli errori di osservazione, la somma dei termini positivi non uguaglierà precisamente quella dei termini negativi: e, nei secondi membri, otterremo, anzichè zero, dei residui in più o in meno; residui che ridurremo a zero modificando leggermente l'unità di misura dei termini positivi e dei termini negativi; in altri termini, divideremo tutti i termini della somma più grande in valore assoluto per una costante $k > 1$ (da determinare) e moltiplicheremo invece per la medesima costante tutti i termini della somma più piccola; si avrà così la relazione

$$\frac{1}{k}\,\Sigma_{\text{maggiore}} = k\,\Sigma_{\text{minore}}$$

da cui
$$k^2 = \frac{\Sigma_{\text{maggiore}}}{\Sigma_{\text{minore}}}$$

e
$$\log k = \frac{1}{2}[\log \Sigma_{\text{mag.}} - \log \Sigma_{\text{min.}}]$$

e questa correzione logaritmica costante (calcolata per ciascuna delle (1)) aggiunta ai logaritmi delle proiezioni parziali nelle somme che risultano (in valore assoluto) più piccole e sottratta invece dai logaritmi di quelle che compariscono nelle somme più grandi, modifica ogni proiezione proporzionalmente alla sua grandezza rendendo in pari tempo sodisfatte rigorosamente le (1) e, perciò, geometrico il poligono.

Nella colonna 7ª del modello sono calcolati, per ogni lato partente dal vertice V_1, i logaritmi delle respettive proiezioni (per ora scorrette) $p_x = l \operatorname{sen} \theta$ sull' asse delle x e i loro numeri corrispondenti (quelli positivi separati da quelli negativi) figurano nelle successive colonne 8ª e 9ª; altrettanto dicasi per le proiezioni $l \cos \theta$ sull' asse delle y alle quali si riferiscono le colonne 14ª, 15ª e 16ª.

In fine alla pagina figurano le somme dei termini positivi e dei termini negativi nonchè i loro logaritmi, la cui semidifferenza, in valore assoluto, ci dà il logaritmo di k il quale, come abbiamo detto, deve essere aggiunto ai singoli logaritmi di quelle parziali che appartengono alla somma minore in valore assoluto e sottratto (oppure aggiunto sotto forma di complemento aritmetico) alle altre. Si hanno così ancora nelle colonne 7ª e 14ª i logaritmi delle parziali corrette i cui numeri corrispondenti si riportano nelle analoghe colonne che contengono gli elementi corretti e pei quali la somma dei positivi deve risultare uguale a quella dei negativi, con che il poligono risulta compensato e geometrico. Il modello che è del resto semplicissimo, ci rende conto del procedimento senza bisogno di ulteriori spiegazioni (*).

III.

Col modello così compilato riesce assai semplice anche il calcolo dell' area racchiusa dal poligono.

Si osservi infatti che, in qualunque caso, anche se i lati del poligono traversano gli assi coordinati e purchè si tenga conto scrupolosamente dei segni delle coordinate, si ha

$$\text{Area} = \text{trapezio } V_1 V_2 V_3 m + \text{trapezio } m \cdot V_3 V_4 n + \text{trapezio (intrecciato) } n V_4 V_5 p + \ldots$$
$$= \frac{1}{2}\Big((y_2 + y_3)(x_3 - x_2) + (y_3 + y_4)(x_4 - x_3) + \ldots\Big)$$

per cui calcolando nel modello oltre le coordinate x_s e y_s che occorrono per definire la posizione relativa dei punti anche la quantità $y_{s+1} + y_s$ e $x_{s+1} - x_s$ abbiamo tutto quanto ci occorre pel calcolo dell' area come mostra chiaramente il modello stesso.

(*) Se le proiezioni parziali sono state ottenute mediante tavole tacheometriche, ossia senza l' uso dei logaritmi, si deve moltiplicare ogni parziale appartenente alla somma più piccola per $k = \sqrt{\frac{\Sigma_{\text{magg.}}}{\Sigma_{\text{min.}}}}$, e le altre, per $\frac{1}{k}$, il che si fa molto speditamente calcolando delle tabellette dei prodotti di k e di $\frac{1}{k}$ pei numeri interi 1, 2, 3, ... 9.

ONALE CHIUSA V_1 V_2 V_3 V_4 V_5 — Calcolo dell' area

log l = log cos θ = log p_y = log k_y = log p_c =	p_y scorrette +	p_y scorrette —	p_y corrette +	p_y corrette —	y_s	$y_{s+1} + y_s$	$(x_{s+1} - x_s)(y_{s+1} + y_s)$ +	$(x_{s+1} - x_s)(y_{s+1} + y_s)$ —
2.47158 0.00000 2.47158 + 2 2.47160	m 296.20	m.	m. 296.21	m	m 296 21	754 85	mq. 261147.9060	mq.
2.58223 9.62840 2 21063 + 2 2.21065	162.42		162.43		458 64	782 42	398658.6384	
2 72181 9 40811$_n$ 2.12992$_n$ — 2 2.12990$_n$		134 87		134.86	323 78	126.78		37945.2540
2.77851 9 93816$_n$ 2.71667$_n$ — 2 2.71665		520.80		520.78	— 197.00	— 197.78	110001.2804	
2 77093 9 52352 2 29445 + 2 2.29447	196.99		197.00		0.00			
Σ pos. =	655 61	655 67	655.64	655 64			769807.8248	37945.2540
Σ neg. =	655.67						37945.2540	
Errore =	— 0.06							

log Σ pos. = 2.81665

log Σ neg. = 2.81669

2 log k_y = 0.00004

log k_y = 0.00002

2 Area = 731862 5708

Area = 365931 2854

Vertici V_s	Lati partenti	Angoli osservati	Angoli corretti	Supplementi degli angoli corretti	Orient.° dei lati rispetto all'asse delle y θ	log l / log sen θ = / log p_x = / log k_x = / log p_c =	p_x scorrette +	p_x scorrette −	p_x corrette +	p_x corrette −	x_s	$x_{s+1} - x_s$	log l / log cos θ = / log p_y = / log k_y = / log p_c =	p_y scorrette +	p_y scorrette −	p_y corrette +	p_y corrette −	y_s	$y_{s+1} + y_s$	$(x_{s+1} - x_s)(y_{s+1} + y_s)$ +	$(x_{s+1} - x_s)(y_{s+1} + y_s)$ −
	m	° ′ ″	°	°	°		m.	m.	m	m.	m	m		m	m	m	m	m		mq	mq.
V_1	296.20	109 31.00	109 30 04	70 29 56	0 00 00	2.47158 − ∞ − ∞ + 6 − ∞	0.00		0.00		0.00		2.47158 0.00000 2.47158 + 2 2.47160	296.20		296.21		296.21			
												345.96							754.85	261147.9060	
V_2	382.15	115 10 00	115.09.04	64.50 56	64 50 56	2.58223 9.95674 2.53897 + 6 2.53903	345.92		345.96		345.96		2.58223 9.62840 2.21063 + 2 2.21065	162.42		162.43		458.64			
												509.52							782.42	398658.6884	
V_3	527.00	140 02.10	140 01 14	39.58.46	104 49 42	2.72181 9.98528 2.70709 + 6 2.70715	509.41		509.52		855.48		2.72181 9.40811ₙ 2.12992ₙ − 2 2.12990ₙ		134.87		134.86	323.78			
												− 299.30							126.78		37945.2540
V_4	600.50	74 59 20	74 58 24	105 01.36	209 51 18	2.77851 9.69766ₙ 2.47617ₙ 6 2.47611		299.34		299.30	556.18		2.77851 9.93816ₙ 2.71667ₙ − 2 2.71665		520.80		520.78	− 197.00			
												556.18							− 197.78	110001.2804	
V_5	590.10	100.22 10	100.21 14	79 38 46	289.30 04	2.77098 9.97434ₙ 2.74527ₙ 6 2.74521		556.25		556.18	0.00		2.77093 9.52352 2.29415 + 2 2.29417	196.99		197.00		0.00			
			1° Supp. =	70 29 56																	
		540 04 40	540.00 00		360 00 00	Σ pos. =	855.36	855.59	855.48	855.48			Σ pos. =	655.61	655.67	655.64	655.64			768807.8248	37945.2540
		540 00.00				Σ neg. =	855.59						Σ neg. =	655.67						37945.2540	
						Errore =	− 0.23						Errore =	− 0.06							

Errore = + 4 40
= + 280″
Correz. per ogni angolo = − 56″

log Σ pos. = 2.98215
log Σ neg. = 2.98227
2 log k_x = 0.00012 (*)
log k_x = 0.00006

log Σ pos = 2.81665
log Σ neg = 2.81669
2 log k_y = 0.00004
log k_y = 0.00002

2 Area = 731862.5708
Area = 365931.2854

(*) Si sottrae sempre il logaritmo minore dal maggiore e la costante log k si aggiunge ai logaritmi delle p che danno (in valore assoluto) la somma minore si sottrae dagli altri.

L'EQUAZIONE DI CONTINUITÀ PEI CANALI DI BONIFICA

MEMORIA

DEL

PROF. UMBERTO PUPPINI

letta nella Sessione del 13 Maggio 1923

1. — Il problema del calcolo dei canali di bonifica, sino ad ora trattato col procedimento del così detto coefficiente udometrico, procedimento mancante di base razionale, può essere risoluto seguendo una via analoga a quella già segnata dal Paladini e dal Fantoli per i canali di fognature.

Si considera, cioè, la rete dei canali, dai più piccoli elementi (i fossetti tra gli appezzamenti di terreno) sino al grande collettore, non solo come una rete di vie di deflusso, ma anche come un grande serbatoio raccoglitore.

Indicando allora con

φ la portata affluente alla rete dei canali al momento t a monte di una determinata sezione di canale (φ è la vera portata affluente diminuita della portata perduta per evaporazione dallo specchio d'acqua dei canali e di quella perduta per filtrazione attraverso il fondo e le sponde),

q la portata defluente dalla detta sezione pure al momento t,

dv l'aumento, nel tempo infinitesimo dt successivo al momento t, di volume di acqua contenuto nei canali tutti fino alla detta sezione,

si ha l'equazione

$$\varphi dt = q dt + dv. \tag{1}$$

2. — Per espressione della portata affluente, in questo caso delle bonifiche sotto certi rispetti diverso da quello delle fognature, si può assumere, in base a considerazioni utilizzanti i pochi dati sperimentati conosciuti, quelli del Pasini specialmente:

a) durante la pioggia:

$$\varphi dt = 0{,}56\, lAdt, \tag{2}$$

dove A è l'area scolante sino alla considerata sezione di canale,

l l'intensità della pioggia;

b) dopo la pioggia: una portata decrescente con semplice legge esponenziale colla condizione che in un tempo illimitato dopo la pioggia si abbia come afflusso totale $0{,}14hA$,

essendo h la precipitazione totale durante la pioggia. Questa portata affluente dopo la pioggia proviene dall'esaurimento dei terreni che durante il periodo di precipitazione si sono imbevuti di acqua.

3. — Quanto al termine dv dell'equazione 1), posto che, quando l'area generica ω della sezione cui nella 1) si riferisce la portata q abbia un dato valore Ω, il valore generico v di acqua contenuto nella rete di canali assuma un valore noto V, ammetteremo

$$\frac{v}{\omega} = \frac{V}{\Omega},$$

e perciò:

$$dv = \frac{V}{\Omega} d\omega. \tag{3}$$

4. — Riterremo inoltre la q quale risulta dalla equazione di regime uniforme, cioè ammettendo il pelo libero parallelo al fondo, ipotesi che porta di fatto errore tanto meno sensibile quanto più è piccola la pendenza del fondo, ipotesi perciò bene adatta alla pendenza piccolissima dei canali di bonifica.

E allora, mentre pei canali di fognatura scaturisce in via di approssimazione una legge di diretta proporzionalità fra q e ω, pei canali di bonifica si ha invece una scala di deflusso del tipo più generale

$$q = \mu\omega^{\beta}, \tag{4}$$

con $\beta = \frac{n}{m+1}$, n ed m interi positivi e $n > m + 1$.

5. — Sostituiti nella 1) i valori 2), 3), 4), e chiamata Q la portata che corrisponde all'area Ω, la 1), ponendo genericamente k in luogo del fattore numerico 0,56, prende la forma:

$$klAdt = qdt + \frac{V}{\beta Q^{\frac{1}{\beta}}} \cdot \frac{dq}{q^{\frac{\beta-1}{\beta}}}. \tag{5}$$

E, posto

$$x = \left\{\frac{q}{klA}\right\}^{\frac{1}{n}}, \quad a = \frac{V}{\beta Q^{\frac{1}{\beta}} (klA)^{\frac{n-m-1}{n}}},$$

si ha:

$$t = an\int \frac{x^m dx}{1 - x^n};$$

e, definendo fra i limiti t_1, t_2 di tempo cui corrispondono i valori x_1, x_2, si ottiene:

$$t_2 - t_1 = an\int_{x_1}^{x_2} \frac{x^m dx}{1 - x^n}. \tag{6}$$

6. — L'integrale al secondo membro della 6), integrale di funzione razionale fratta, con m, n positivi e interi e $m < n$, è conosciuto. Esso è:

$$\int \frac{x^m dx}{1 - x^n} = -\frac{1}{n}\log_e(x-1) - \frac{(-1)^{m+1}}{n}\log_e(x+1) - \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{k=\frac{n-2}{2}} B_k,$$

con

$$B_k = \cos\frac{2k(m+1)\pi}{n}\cdot\log_e\left(x^2 - 2x\cos\frac{2k\pi}{n} + 1\right) - 2\,\mathrm{sen}\,\frac{2k(m+1)\pi}{n}\cdot\mathrm{arc\,tang}\frac{x - \cos\left(2k\frac{\pi}{n}\right)}{\mathrm{sen}\,\frac{2k\pi}{n}},$$

se sia n pari, consistendo la sommatoria di $\frac{n}{2}$ termini.

È invece

$$\int \frac{x^m dx}{1 - x^n} = -\frac{1}{n}\log_e(x-1) - \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{k=\frac{n-1}{2}} B_k,$$

con B_k come sopra, se n è dispari, consistendo la sommatoria di $\frac{n-1}{2}$ termini.

7. — Il caso dei canali di fognatura può trattarsi con $n = 1$, $m = 0$ ($\beta = 1$). Questo, invece, dei canali di bonifica può trattarsi generalmente con $n = 3$, $m = 1$, essendo presso a poco il β della formula 4) uguale a $\frac{3}{2}$.

Si ha allora, tenendo anche conto di considerazioni di ordine fisico per cui non risulta possibile il passaggio da $x < 1$ a $x > 1$ e viceversa:

$$\int \frac{x dx}{1 - x^3} = -\frac{1}{3}\overline{\log_e}|x-1| + \frac{1}{6}\log_e(x^2+x+1) - \frac{1}{\sqrt{3}}\mathrm{arc\,tang}\frac{2x+1}{\sqrt{3}} + C,$$

dove per $\overline{\log_e}|x-1|$ si intende il valore aritmetico del logaritmo del valore assoluto di $(x-1)$, mentre la parte immaginaria del logaritmo di $(x-1)$ è conglobata nella costante C.

Sostituendo nella 6), si ha:

$$7)\qquad t_2 - t_1 = 3a\left\{-\frac{1}{3}\overline{\log_e}|x-1| + \frac{1}{6}\log_e(x^2+x+1) - \frac{1}{\sqrt{3}}\mathrm{arc\,tang}\frac{2x+1}{\sqrt{3}}\right\}_{x_1}^{x_2}.$$

Ad agevolare l'uso della 7) e la risoluzione dei problemi inerenti è stata costruita una tabella e anche un grafico.

8. — L'applicazione della 7) ai casi pratici dà luogo a varie interessanti considerazioni, a seconda che si tratti del periodo della pioggia o di quello successivo alla pioggia (al quale pure la 7) si adatta decomponendo esso periodo in brevi tratti, di un giorno di durata per esempio, in ognuno dei quali la portata affluente si ritenga sensibilmente costante), come pure a seconda delle condizioni di reciproca autonomia o meno dei singoli canali e dell'intera rete nei riguardi del bacino di versamento, e a seconda che la bonifica sia a scolo naturale continuo, o a scolo naturale intermittente, o a sollevamento meccanico.

ULTERIORE CONTRIBUTO SULLE ECTOPIE TESTICOLARI E SUI TUMORI DEI TESTICOLI ECTOPICI NEL CANE

MEMORIA

DEL

PROF. ANGELO BALDONI

letta nella Sessione del 13 Maggio 1923

In una precedente nota sulla ectopia sottoaddominale e cancro del testicolo nel cane ([1]) indicai i particolari relativi ad un caso clinico da me osservato e riportai i caratteri macroscopici ed il risultato dell'esame istologico del tumore. Un nuovo caso di ectopia testicolare sottoaddominale con tumore del testicolo ectopico, parimenti nel cane, mi ha spinto a ritornare sull'argomento, sia perchè questa specie di ectopia è molto rara negli animali domestici, sia perchè dei tumori del testicolo deviato sotto l'addome non si hanno osservazioni nella letteratura veterinaria, fatta eccezione del caso da me già pubblicato e di quello di Alexander, il quale in un cane trovò un testicolo ectopico e sarcomatoso.

Riassumo brevemente la storia clinica.

Cane di mantello fulvo, di razza collie, di anni 6, appartenente al Sig. Sommariva Alighiero di Cerea (Verona), entrò in questa Clinica chirurgica il 10 Aprile 1922.

Il cane, poco dopo slattato, fu acquistato dal Sig. Sommariva, il quale riferì che l'animale non era stato castrato, che non aveva mai mostrato la presenza dei testicoli nello scroto, che aveva coperto diverse cagne in calore, ma senza risultato e che aveva goduto sempre ottima salute. Soltanto ai primi di Gennaio aveva presentato una piccola tumefazione all'addome, al lato sinistro del pene, la quale in tre mesi aveva acquistato dimensioni enormi. Verso la metà di Marzo il veterinario locale aveva praticato una puntura esplorativa ed aveva estratto un litro circa di liquido sanguinolento. Nonostante il vuotamento, la tumefazione aveva acquistato ancora maggior volume, era diventata più dura ed il cane da qualche giorno camminava con grande difficoltà, stava quasi sempre coricato ed aveva perduto la sua abituale vivacità.

All'esame d'ispezione si notava alla regione inguinale sinistra una grossa tumefazione, estesa alla porzione inferiore del fianco ed alla metà corrispondente della regione prepubica, di forma ovalare col maggior diametro di circa 18 cm. in senso antero-posteriore e col diametro trasversale massimo di 12 cm., a superficie apparentemente uniforme, ricoperta da cute sana. Arrivava anteriormente a livello dell'apertura prepuziale e spingeva verso il lato destro il prepuzio ed il pene.

([1]) Baldoni. — Ectopia e carcinoma del testicolo in un cane. Memorie della R. Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, 1913.

La tumefazione presentava una temperatura uguale a quella delle parti vicine; era poco dolente alla pressione; aveva alla superficie grosse bozzellature che per la forte tensione della pelle non si potevano rilevare all'esame d'ispezione semplice; aveva consistenza diversa, cioè in alcuni punti era molle, indistintamente fluttuante, in altri di consistenza dura, fibrosa; era ben limitabile dai tessuti vicini, ad eccezione della sua porzione posteriore che si riduceva in una specie di grosso e brevissimo peduncolo, di durezza fibrosa, il quale ad un esame superficiale sembrava aderente alla parete addominale, invece penetrava nel canale inguinale.

Lo scroto era ridottissimo; in esso, tanto a destra quanto a sinistra, mancava il testicolo. L'assenza di qualsiasi cicatrice confermava che il cane non era stato castrato. L'esplorazione dell'inguine destro e la palpazione dell'addome riuscirono negative.

In base al risultato dell'esame clinico si giudicò trattarsi di ectopia testicolare sottoaddominale sinistra con tumore, probabilmente di natura carcinomatosa, del testicolo ectopico e di criptorchidia a destra.

Fu proposta la asportazione del testicolo sinistro ectopico, la quale fu eseguita il giorno successivo 11 Aprile.

Fatta una iniezione sottocutanea di 10 cgr. di cloridrato di morfina in 10 cc. d'acqua sterilizzata, messo il cane in posizione dorsale con gli arti posteriori estesi indietro e preparata convenientemente la parte, dopo aver chiuso con un klammer l'apertura prepuziale per impedire l'eventuale passaggio di urina o di altro materiale sul campo operatorio, fu praticata una lunga incisione cutanea nella parte centrale della tumefazione dalla estremità anteriore fino al limite posteriore di essa. Con accurata dissezione, procedendo dall'avanti all'indietro, fu isolato tutto il tumore e la breve porzione estrainguinale del cordone, sul quale, coperto dalla vaginale comune, fu fatta una legatura doppia e fu asportata tutta la massa periferica alla legatura. Ad emostasia completa, fu applicato nel cavo rimasto un drenaggio di garza e furono riuniti i margini cutanei con sutura nodosa.

Il pene ed il prepuzio, che prima dell'intervento erano spinti meccanicamente verso il lato destro, ripresero la loro posizione normale.

Il giorno seguente, pulito il campo operato, fu allontanato il drenaggio. Le medicazioni successive consistettero nella semplice pulizia esterna. La cicatrizzazione avvenne di prima intenzione; i punti di sutura furono allontanati dopo 6 giorni dall'operazione ed il cane uscì dalla Clinica il 24 Aprile completamente guarito.

Da recenti notizie avute dal proprietario risulta che il cane gode ottima salute, è ingrassato ed ha riacquistata la sua abituale vivacità.

Inciso nel pezzo asportato il rivestimento esterno, cioè la vaginale comune ed il foglietto parietale della vaginale propria, uscì una scarsa quantità di liquido sieroso chiaro. Esistevano limitate sinfisi vaginali, più estese verso il moncone del cordone, le quali furono lacerate con leggere trazioni. La cavità era quasi interamente occupata dal testicolo, il quale era di enormi dimensioni, di forma irregolarmente ovalare, con bozzellature alla superficie; aveva in alcuni punti consistenza piuttosto molle, cedevole, in altri consistenza dura, fibrosa. L'epididimo, di dimensioni e di consistenza maggiori del normale, era appiattito ed inserito sulla parte posteriore del testicolo; il breve moncone del cordone era anch'esso notevolmente ingrossato e di consistenza fibrosa.

Il testicolo coll'epididimo e col moncone del cordone, dopo l'allontanamento della fibrosa, pesava 400 gr., peso rilevante se si tien conto che il cane pesava 20 chilogrammi.

Diviso il testicolo in più parti mediante tagli diretti nel senso della lunghezza, le superficie di sezione mostravano un aspetto lobulare; i lobuli però erano di diverse dimensioni, cioè alcuni molto grandi, altri piccolissimi e la maggior parte di grandezza

intermedia. Erano tutti di color roseo, carnicino; i più grandi erano un po' più pallidi e più consistenti dei medi e dei piccoli. Il connettivo che separava i lobuli in alcuni punti era spesso e duro, in altri scarso e molle. L'albuginea era molto ispessita e dava setti connettivali di grandezza varia, i quali ramificandosi nel parenchima lo dividevano in lobuli.

Prelevati alcuni pezzi in parti diverse del testicolo, fissati in soluzione di formalina e convenientemente trattati, sono stati inclusi in paraffina e sezionati. Le sezioni, colorate con ematossilina e orange, con ematossilina ed eosina, con ematossilina e van Gieson, all'esame microscopico hanno mostrato quadri assai diversi.

In alcuni territori infatti si vedevano numerosi tubi, i quali erano compressi gli uni contro gli altri e avviticchiati fra loro. Essi avevano il diametro della metà o di un terzo di quello dei tubi seminiferi normali, erano nettamente limitati da una membrana connettivale molto sottile e tappezzati da cellule molto alte, tanto alte che la loro estremità diretta verso il centro del tubo veniva a contatto coll'estremità di altre cellule impiantate sulla parete opposta, per modo che esse occupavano quasi interamente il lume del tubo. Queste cellule si inserivano con la base piuttosto larga sulla parete del tubo; a poca distanza dalla loro base si presentavano un po' rigonfiate, corrispondentemente alla sede del nucleo, il quale era rotondo od ovale ed intensamente colorato. Procedendo verso il centro del lume del tubo, esse cellule gradatamente si assottigliavano, ma tali particolari non in tutti i punti erano bene evidenti, perchè il corpo protoplasmatico di questi elementi sottilmente granuloso, era chiaro ed a limiti non sempre distinguibili. Fra le cellule alte, che rappresentavano abbastanza bene quelle del Sertoli, se ne trovavano altre rotonde, o ovali, o poligonali, ma in quantità in generale scarsa, le quali avevano il nucleo grosso, rotondo od ovale ed intensamente colorato, il corpo protoplasmatico chiaro e non visibile in tutti gli elementi; erano disposte irregolarmente in uno o più piani. Quelle dei piani periferici non differivano da quelle più centrali; tutte per i loro caratteri morfologici ricordavano le cellule seminali, particolarmente le cellule seminali esterne o spermatogonie.

Seguendo qualche tubo seminifero, di volume quasi normale, che penetrava nel territorio della neoformazione dei piccoli tubi, o neoformazione a tipo adenomatoso, si notava che in esso si riduceva gradatamente il diametro trasversale ed aumentava progressivamente la quantità delle cellule di sostegno a detrimento della quantità di quelle rotonde o seminali.

Fra i piccoli tubi neoformati e fortemente addossati mancavano del tutto le cellule interstiziali, scomparse probabilmente per compressione. Esse invece erano piuttosto abbondanti, riunite in ammassi di notevole grandezza, in zone periferiche ai territori dei piccoli tubi. In queste zone si trovavano anche tubi seminiferi di volume considerevole, i quali avevano la parete connettivale ispessita, erano invasi da sclerosi e tendevano a scomparire di fronte alla neoformazione adenomatosa.

In altri territori, costituenti la maggior parte del tumore, la neoformazione aveva aspetto alveolare. Gli alveoli erano di grandezza e di forma svariatissime; se ne trova-

vano cioè piccoli, medi e assai grandi, e rotondi, ovalari, quadrangolari, allungati e irregolari. In alcuni il contenuto era costituito esclusivamente da grandi cellule rotonde, od ovali, o poligonali, a grosso nucleo rotondo od ovale, per lo più centrale, intensamente colorato, munito di uno, più di rado di due nucleoli, e a protoplasma piuttosto abbondante, granuloso. Tutto il corpo protoplasmatico, in alcuni alveoli, era ben distinto, in altri era invece visibile soltanto alla periferia della cellula, mentre nel resto si presentava chiaro e trasparente. La colorazione del protoplasma soltanto marginale, che, come abbiamo indicato in altra occasione, può in seguito ad un esame superficiale far pensare all' esistenza di un reticolo, era l' espressione di una alterazione artificiale del protoplasma stesso per azione del liquido fissatore e forse anche della temperatura a cui erano stati tenuti i pezzi durante l' inclusione.

Queste cellule, le quali morfologicamente corrispondevano alle grosse cellule rotonde che insieme agli elementi del Sertoli tappezzavano i tubuli neoformati, erano compresse le une contro le altre senza interposizione di alcuna sostanza, formavano un ammasso che riempiva tutto l' alveolo e che era a contatto con la parete alveolare. In alcuni alveoli l' ammasso cellulare aveva perduti i suoi rapporti di continuità con la parete per tratti più o meno estesi, probabilmente per retrazione del protoplasma prodotta dal mezzo fissatore o dal calore.

In alcuni degli alveoli più grossi le cellule che si trovavano nella porzione più centrale avevano il nucleo debolmente colorato ed il protoplasma indistinto perchè erano in via di degenerazione; in altri alveoli grandi il contenuto della porzione centrale si presentava come una sostanza amorfa, scolorata, costituita dal prodotto della distruzione cellulare.

Altri alveoli, oltre alle cellule rotonde, contenevano cellule allungate, corrispondenti per i loro caratteri a quelle del Sertoli. Erano impiantate con larga base sulla parete e dirette verso il centro dell' alveolo; i loro nuclei erano raramente visibili, i limiti del corpo protoplasmatico non ben determinabili ed il protoplasma era assai debolmente colorato e granuloso. In alcuni alveoli si aveva forte predominio numerico di queste cellule di sostegno, in altri di cellule rotonde; negli uni e negli altri la distribuzione delle due specie di cellule non era regolare, nè uniforme, nelle varie porzioni dello stesso alveolo. In generale le cellule di sostegno non erano isolate, ma riunite in fasci di più elementi e questi fasci nello stesso alveolo lasciavano fra di loro spazi di grandezza assai diversa, i quali erano occupati da cellule rotonde. Gli alveoli di sole cellule rotonde e quelli con predominio di queste o delle cellule del Sertoli erano fra loro mescolati.

La parete connettivale di alcuni alveoli era sottilissima, quella di altri era assai più spessa e fornita di abbondanti vasi, per lo più a struttura semplice, notevolmente ectasici, qua e là infiltrata da linfociti, i quali erano più abbondanti attorno ai vasi e si differenziavano nettamente dalle cellule rotonde neoplastiche per la più intensa colorazione del loro protoplasma. In molti punti la parete degli alveoli era distrutta per tratti più o meno grandi, per modo che due o più alveoli vicini erano diventati comunicanti e apparivano come grossi agglomerati di elementi neoplastici. Le cellule rotonde di alcuni

alveoli, in seguito alla distruzione della parete, avevano invaso estese superficie del connettivo circostante, nel quale si vedevano riunite in grandi ammassi o in colonne assai ravvicinate, separate da scarsissimo connettivo e quasi parallele. In questi agglomerati, in cui si trovavano fibrille connettivali tendenti a limitare nuovi alveoli, si perdevano i canalicoli neoformati vicini ed anche qualche canale seminifero a parete spessa e tappezzata da molte cellule di sostegno e da poche cellule rotonde.

In alcune parti del tumore fra i gruppi di alveoli si trovava abbondante connettivo, nel quale si vedeva ancora qualche gruppo di cellule interstiziali e si trovavano piccoli nidi di cellule neoplastiche rotonde, o di cellule di sostegno, o di cellule delle due specie, addossate le une alle altre. Questi nidi, i quali avevano varia grandezza, erano situati a diversa distanza fra di loro e circondati da una parete lamellare a più strati, non potevano essere considerati che come alveoli in via di formazione.

L'albuginea era molto più spessa del normale, con disseminati focolai di infiltrazione leucocitaria e in alcuni punti assai vascolarizzata. Nell'epididimo i canali erano piccolissimi e circondati da grandi masse di connettivo denso, ricco di vasi. Anche le sezioni del moncone del cordone mostravano grandi masse di connettivo fibroso, con abbondanti vasi adulti, molto grandi, con endotelio ben netto e circondati qua e là da leucociti, che in alcuni punti infiltravano estesamente il connettivo circostante.

*
* *

In base al reperto sopra descritto abbiamo diagnosticato il tumore come un adenocarcinoma del testicolo. Siccome molti ammettono che i tubi seminiferi nei testicoli ectopici sono piccoli, invasi da un processo di atrofia, si potrebbe obbiettare che la presenza di grandi zone a piccoli tubi nel nostro caso non rappresentasse che un fatto comune nel testicolo in ectopia e che perciò non si trattasse di un adenocarcinoma, ma bensì di un carcinoma, indicato da molti come epitelioma seminale e da Chevassu come seminoma testicolare. Ma tale obbiezione non ha valore perchè nei testicoli ectopici non si ha sempre atrofia dei tubi seminiferi e perchè nel nostro soggetto la enorme quantità di tubi di piccolo diametro, addossati gli uni agli altri, separati soltanto da scarso connettivo giovane, la scomparsa delle cellule interstiziali che in generale sono abbondanti nei testicoli ectopici, scomparsa dovuta molto probabilmente alla compressione, e sopratutto la diversa quantità e l'irregolare distribuzione delle due specie di elementi cellulari che costituiscono i tubi, l'essere questi elementi a nucleo intensamente colorato, senza vacuoli e senza indizi di degenerazione, dimostrano che i tubuli non erano atrofici, ma bensì in attiva proliferazione.

Anche in testicoli in sede anormale di individui della specie umana, per il resto normalmente conformati, e di individui ermafroditi, sono state osservate abbastanza spesso neoformazioni limitate di piccoli tubi pieni, intrecciati fra loro e con caratteri identici a quelli dei tubi sopra descritti, le quali sono state interpretate come adenomi testicolari (Durante, Demars, Marion, Lucéne, Chevassu, Pick), ma queste

neoformazioni adenomatose non avevano l'importanza della neoformazione da noi esaminata perchè erano circoscritte, piccolissime, non avevano tendenza ad estendersi e tanto meno a degenerare in carcinoma. Queste osservazioni di adenomi circoscritti in testicoli dell'uomo possono però far pensare che anche nel testicolo ectopico del cane si sia inizialmente formato un adenoma circoscritto e che esso abbia costituito il punto di partenza della neoformazione a tipo adenocarcinomatoso. Ma su tale ipotesi non è possibile insistere non avendo esaminata la neoplasia nelle sue fasi iniziali.

*
* *

Molto difficile è spiegare la patogenesi di questa ectopia del testicolo e del tumore.

Le ricerche anamnestiche e l'esame accurato della regione scrotale e inguinale non hanno fornito alcun dato certo per spiegare la formazione dell'ectopia. Esclusa un'azione meccanica esterna, continua, capace di far deviare il testicolo nel momento della sua discesa, bisogna ammettere una conformazione anomala della metà corrispondente dello scroto. Anomalia di conformazione identica e forse estesa al canale inguinale doveva esistere anche a destra, perchè il testicolo destro, non rintracciabile all'esterno, doveva essersi arrestato nella cavità addominale.

Sullo sviluppo del tumore hanno probabilmente influito la sede anomala del testicolo ed azioni traumatiche. È noto infatti che gli organi ectopici sono predisposti ai tumori, sia perchè in essi avvengono facilmente disturbi di circolo, sia perchè sono esposti a traumatismi, intesi nel senso più lato della parola, i quali possono determinare perturbazioni nelle funzioni cellulari e favorire lo sviluppo di neoplasie. Ma a proposito di questa predisposizione dei testicoli a sede anormale ai tumori fa d'uopo distinguere le ectopie dalle ritenzioni testicolari. I chirurgi dell'uomo in generale indicano le une e le altre come ectopie, che però dividono in tre gruppi, cioè: 1° ectopie per migrazioni incomplete; 2° ectopie per migrazioni aberranti; 3° ectopie per migrazioni ritardate e deviate. Nel primo gruppo comprendono la ectopia lombare, la iliaca e la inguinale che distinguono in interna, interstiziale ed esterna; nel secondo la retro-vescicale e la crurale profonda; nel terzo la crurale superficiale, la cruro-scrotale, la pubo-peniana anteriore, la peniana, la sottoaddominale e la perineale. In chirurgia veterinaria distinguiamo invece: la criptorchidia addominale, o vera, uni- o bilaterale, senza sottodistinzioni perchè il testicolo, il quale in generale non contrae aderenza coi visceri addominali, è suscettibile di spostamenti di sede a seconda della lunghezza del suo legamento, della posizione del corpo dell'animale e delle condizioni degli intestini; la criptorchidia inguinale, o falsa, uni- o bilaterale, senza sottodistinzioni perchè non consentite dalla breve lunghezza del canale inguinale, e infine la ectopia che, data la direzione orizzontale del tronco degli animali, è quasi sempre sottoaddominale. Si conosce soltanto un caso di ectopia testicolare perineale in un caprino ermafrodito (Wieland) ed un caso di ectopia testicolare peniana in un cane (White). Relativamente all'influenza della sede anormale sullo sviluppo dei tumori del testicolo, in base alle nostre osservazioni dobbiamo ammettere

che, mentre i testicoli ectopici sono frequentemente sede di neoplasmi, questi invece si riscontrano eccezionalmente in testicoli di animali con criptorchidia vera e falsa. Anche nella specie umana, secondo le recenti osservazioni di Tanner, il testicolo ritenuto nella cavità addominale è relativamente immune dallo sviluppo di tumori maligni. Tale diversa predisposizione dipende dal fatto che nel testicolo ectopico, più che in quello ritenuto nell'addome e nel canale inguinale, si hanno disturbi di circolo perchè il cordone testicolare forma un gomito e si esercitano facilmente azioni traumatiche. Nel nostro soggetto, tenendo presente che con la puntura esplorativa, praticata un mese circa prima dell'operazione, era stata estratta dalla cavità della vaginale una notevole quantità di liquido sanguinolento, mentre, appena effettuata la castrazione, nella vaginale è stato trovato pochissimo liquido perfettamente trasparente, si deve ammettere l'intervento di una forte azione traumatica.

***

Nei due casi di ectopia e tumore maligno del testicolo del cane da noi osservati, la castrazione ha dato ottimo risultato: il primo cane, operato nel 1912, è morto in età avanzata e non per tumori; il secondo, operato da circa un anno, gode ottima salute. Tale risultato è dovuto all'aver praticata l'ablazione del testicolo prima che il tumore si fosse esteso all'epididimo ed al cordone, perchè in caso contrario la castrazione probabilmente, come ammette la maggior parte dei chirurghi dell'uomo, fra cui Duplay, Reclus, Le Dentu, Curling, Kocher, Chalet, Sebileau, Chevassu, invece di portare alla guarigione, avrebbe favorito la rapida generalizzazione del neoplasma.

SOPRA LA COMPOSIZIONE CHIMICA DELLA POZZOLANA DI MUGNANO

MEMORIA

DEL

PROF. ALFREDO CAVAZZI

letta nella Sessione del 15 Aprile 1923

Dispiacente di non poter più eseguire nuove ricerche sperimentali, come fu mia doverosa consuetudine negli anni trascorsi, ho passato in rivista i miei lavori inediti, specialmente quelli di chimica analitica, al fine di ricercare e persuadermi se fra essi ne trovassi uno almeno di manifesta utilità e non indegno di figurare negli Atti della nostra Accademia. E se non giudico male, tale è, a mio avviso, l'analisi chimica che feci nel 1918 della pozzolana di Mugnano per incarico dello spettabile Sodalizio di S. Martino in Perugia, nel cui territorio trovasi appunto il giacimento di detta pozzolana, e precisamente, secondo le informazioni ricevute dal gentilissimo Presidente del Sodalizio, in località Casabranca-Manocchio alla sponda destra del fosso confluente di quello denominato *di Montali*. Da particolari sondaggi risulterebbe che il deposito della pozzolana ha forma lenticolare e un volume di circa $m.^3$ 1500000. Nel punto dove se ne fa l'estrazione il banco ha uno spessore di m. 6 circa ed è costituito da strati di altezza variabile fra 20 e 80 centimetri, intercalati da strati sottilissimi di pozzolana più biancastra.

La pozzolana da me analizzata, di origine vulcanica, si presenta in masse di colore grigio leggermente giallastro, di facile frantumazione e molto friabili, i cui blocchi però stando esposti all'aria, se specialmente molto umida, acquistano in poco tempo notevole indurimento. Sottoponendola ad accurata levigazione con blando confricamento, si ottiene un residuo piuttosto abbondante che il Chiar.mo e competentissimo Collega ed amico Prof. Vittorio Simonelli con obbligante cortesia sottopose ad accurate osservazioni microscopiche, di cui mi favorì il seguente riferimento: « *Al microscopio la sua pozzolana apparisce come un agglomerato di minutissimi frantumi angolosi di scorie nerastre, associate con cristalletti e granuli di orneblenda, di augite e di sanidino. Comparisce di rado qualche squametta di mica biotite. Non escludo e non assicuro la presenza di olivina. Frequentissimi piccoli grumi caolinizzati* ».

Siccome la pozzolana di Mugnano contiene una quantità rilevante di ossidi alcalini (4,70 %), laddove l'augite e l'olivina ne sono prive e l'orneblenda e la biotite ne contengono sempre poco, così vien fatto di pensare che pure in essa, come nella pozzolana

di S. Paolo colla quale ha comunanza di origine e lievi differenze di composizione, esistano quantità ragguardevoli di elementi feldspatici o feldspatoidi in parte non più reperibili al microscopio in causa di profonda caolinizzazione, di cui danno segno non dubbio i numerosi punti o grumi bianchi sparsi nella massa della pozzolana. Non è quindi improbabile che in questi grumi si trovino pure gli avanzi della alterazione della leucite ($K_2Al_2Si_4O_{12} = K_2O \cdot Al_2O_3 \cdot 4SiO_2$) che è l'elemento caratteristico delle pozzolane romane, mentre in quelle napoletane è l'ortose vitreo o sanidino ($K_2Al_2Si_6O_{16} = K_2O \cdot Al_2O_3 \cdot 6SiO_2$): ma nelle une e nelle altre non sono di certo i soli, nè tutti elementi di natura feldspatica o feldspatoide.

Come vedesi nel seguente quadro analitico la pozzolana di Mugnano differisce poco nella composizione centesimale da quella romana di S. Paolo, ma si distinguono nettamente l'una dall'altra per struttura e soprattutto per il colore che nella pozzolana di S. Paolo è il rosso mattone più o meno scuro, tendente talvolta al rosso violaceo.

	Pozzolana di Mugnano (1918) (seccata a 100°)		Pozzolana di S. Paolo (1875)	
Silice (SiO_2)	46,84		45,500	
Allumina (Al_2O_3)	15,16		15,125	
Calce (CaO)	10,10		9,336	
Magnesia (MgO)	4,83		3,595	
Ossido ferrico (Fe_2O_3)	12,03		12,050	
Ossidi alcalini (Na_2O, K_2O)	4,70		5,936	Na_2O — 2,154; K_2O — 3,782
Ossido di manganese	tracce		non deter.°	
Carbonato di calcio	nulla		nulla	
Acqua combinata	6,00	Acqua combinata		
Sostanze non dosate e perdite	0,34	e sostanze non dosate	8,458	
	100,—		100,—	
Peso specifico	2,632	Peso specifico	2,285	

In quanto ai dati relativi alla quantità delle anidridi fosforica e titanica esistenti nelle due pozzolane e comprese nel peso della silice e dell'ossido ferrico del presente quadro vedi pag. 52.

La mia relazione sull'analisi della pozzolana di S. Paolo, la quale oltre i dati analitici contiene la descrizione del processo chimico seguìto, fu pubblicata 48 anni or sono, ossia in quel periodo di tempo in cui pur troppo le sorti della chimica analitica nel nostro Paese erano molto depresse, con grave danno delle stesse ricerche scientifiche generali e soprattutto allo studio degli urgenti e molteplici quesiti incombenti alla chimica applicata e industriale.

Dopo non pochi anni la vecchia analisi, mio primo lavoro sperimentale, fu riportata in parecchie pubblicazioni, nelle quali non sempre si fece rilevare che io determinai gli alcali, potassa e soda, soltanto nella parte della pozzolana solubile nell'acido cloridrico bollente, ma sono di parere che ben poco mancasse alla loro totalità.

Nella pozzolana romana, che analizzai per desiderio dell'amico Ugo Brunelli, in quel tempo Ingegnere presso l'Ufficio tecnico della nostra Provincia, feci la ricerca e determinazione degli alcali colla quasi certezza di trovarne in essa quantità considerevole, essendo inoltre del parere che alla loro speciale azione siano da attribuire uffici importantissimi nella formazione e proprietà delle pozzolane e non trascurabili nella presa e indurimento delle relative malte.

Ebbi in passato e conservo ancora opinione che specialmente dall'azione degli ossidi alcalini derivi quello stato particolare che la silice e l'allumina assumono nelle condizioni di alta temperatura in cui le pozzolane sono generate, dal quale stato ne consegue la facoltà di questi prodotti vulcanici di assorbire la calce in presenza dell'acqua e quindi la idraulicità degl'impasti o malte di uso comune. Silice e allumina nelle nostre pozzolane vulcaniche sono insieme presi i costituenti predominanti e, all'infuori di essi, nulla o ben poco, sia per loro natura che per quantità, possono conferire all'azione pozzolanica gli altri componenti, non escluso l'ossido di ferro.

Non ostante l'opinione sopra espressa, io pure non sono del parere dei chimici che hanno creduto di poter stabilire il valore tecnico delle diverse pozzolane in base alla quantità degli ossidi alcalini in esse contenuti, i quali dovrebbero essere determinati a questo fine nelle pozzolane non alterate dagli agenti atmosferici, i cui effetti sono, com'è noto, una perdita di questi ossidi e di energia, ossia del loro valore come materiali acconci alla formazione di buone malte idrauliche.

Come dimostrano poi i saggi chimici e le osservazioni microscopiche, gli ossidi alcalini, dopo aver esercitato la loro azione specifica durante il periodo di naturale fusione o di scorificazione delle pozzolane, restano nella massa raffreddata in forma di elementi feldspatici o feldspatoidi e di altri silicati insolubili nell'acqua.

Non sono poi lontano dal credere che ad analoghe considerazioni fatte da altri chimici sulle pozzolane, si debbano i tentativi che da alcuni anni si vanno facendo per preparare buoni cementi a presa lenta e in particolare il così detto *cemento bianco*, cuocendo a debita temperatura mescolanze formate di argilla carbonato di calcio e feldspato, oppure di argilla carbonato di calcio e granito, od anche di argilla carbonato di calcio ed acido borico: mescolanze fatte all'intento di introdurre in esse degli ossidi di sodio e di potassio, o altri corpi, come l'acido borico, atti a favorire e facilitare durante la loro cottura quel conveniente grado di scorificazione che sembra essere la condizione necessaria ed essenziale ad ottenere cementi forniti delle migliori qualità del portland.

Ammessa questa particolare efficacia degli ossidi alcalini sarebbe opportuno e buon consiglio di determinarli nei calcari naturali o nelle mescolanze artificiali da cemento, e particolarmente in quelli che oltre l'argilla e il carbonato di calcio contengono detriti di granito o di rocce consimili più o meno complesse: operazione lunga e non facile che, per quanto io sappia, non viene mai eseguita nelle fabbriche da cementi e tanto meno richiesta ai chimici dai privati.

Senza dubbio la presenza degli ossidi alcalini in un calcare da cemento portland

porterebbe alcuni vantaggi, fra cui quello di abbassare la temperatura necessaria alla conveniente scorificazione del materiale.

A questo proposito vale il pregio di ricordare che il Kulmann, pur non escludendo che le calci idrauliche possano esistere o formarsi senza il concorso degli ossidi di potassio e di sodio, ammise che per effettuare la trasformazione di grandi quantità di calce in silicato non è necessaria una grande quantità di questi ossidi, il cui particolare ufficio, durante la cottura dei calcari argillosi, sarebbe quello di *facilitare il trasporto successivo della silice sulla calce.* Egli fece inoltre osservare che quando gli ossidi alcalini si associano, sia alle calci idrauliche che ai cementi, le proprietà idrauliche di questi prodotti aumentano.

Si ponga mente che nella cottura dei calcari argillosi o delle mescolanze artificiali ben dosate di argilla e carbonato di calce, atti a produrre cemento portland, la silice e l'allumina diventano attive, ossia acquistano i caratteri della idraulicità alla temperatura di scorificazione combinandosi particolarmente alla calce e producendo silicati, alluminati e silico-alluminati, i quali durante la presa e l'indurimento delle malte del cemento vanno soggetti, come fenomeno principale, alla idratazione; alcuni con eliminazione di calce (esempio, silicato tricalcico), altri con assorbimento di questa base (esempio, alluminato mono- bi- e fors'anche tri-calcico). L'idratazione è accompagnata da altri fenomeni in parte ancora misteriosi e argomento di discussioni difficili e di giudizi talora opposti più che discordi.

Nelle malte invece di pozzolana, impasti di pozzolana e di calce, questa base, come fu dimostrato e avviene di fatto, è assorbita dalla silice e dall'allumina, generando per via umida composti che probabilmente sono simili a quelli che hanno nascimento nella presa e indurimento delle malte di cemento. Ad ulteriore conferma della formazione di questi composti mi sia lecito ricordare che sottoponendo entro grande bottiglia di vetro all'azione dell'acqua di calce satura un sottile strato della pozzolana di S. Paolo finamente polverizzata e rinnovando nei primi giorni la soluzione poche volte a lunghi intervalli, dopo dodici mesi circa di riposo assoluto potei non solo confermare la sua agglomerazione o indurimento conseguente all'assorbimento della calce, ma apparvero pure sulle pareti del recipiente tre zone circolari: nella inferiore poco estesa e nella superiore le pareti della bottiglia avevano conservato la loro trasparenza, laddove nella intermedia le pareti stesse assunsero l'aspetto del vetro smerigliato per lievissimo deposito di cristallini microscopici, nei quali, dopo accurato lavamento, trovai silice, calce e allumina e molto probabilmente formati da una mescolanza di silicato e di alluminato di calcio, non potendo essere, per le peculiari condizioni dell'esperimento, di silico-alluminato di calcio. Di questo saggio diedi riferimento in una brevissima e modestissima nota pubblicata nelle Memorie della nostra Accademia: *Osservazioni preliminari intorno all'azione dell'acqua di calce sulla pozzolana* (Serie VI, Tomo VI, 1908-09).

È mio dovere di aggiungere che anche nella citata relazione sull'analisi della pozzolana di S. Paolo io parlai degli effetti che ottenni facendo agire l'acqua di calce satura sulla polvere finissima della stessa pozzolana, ignorando che il medesimo esperimento

era stato fatto molto prima del 1875 dal celebre Ingegnere francese, il Vicat, con intendimenti riguardanti la misura del valore tecnico o energia delle diverse pozzolane.

Nella stessa relazione, parlando di materiali cementanti tanto complessi, quali sono le pozzolane vulcaniche, dissi, a lume di semplice buon senso, che la conoscenza della composizione centesimale, in ogni caso importantissima, è insufficiente quando si voglia dar ragione almeno probabile degli effetti che si produrranno o di quelli che si sono già ottenuti praticamente nel loro uso. Ecco perchè volendo fare nel 1875 il debito confronto nel comportamento della pozzolana di S. Paolo col materiale che mi fu dato erroneamente sotto il nome di *Pozzolana delle Maremme toscane*, io pensai di sottoporre l' una e l' altra in *condizioni identiche*, prima all' azione dell' acido cloridrico bollente, poscia il residuo ben lavato all' azione di una soluzione pur bollente di idrossido di potassio; e ciò all' intento di scoprire lo stato chimico dei loro principali costituenti (silice e allumina) e quindi la loro attitudine a partecipare più o meno facilmente ed efficacemente ai fenomeni chimici che accompagnano e producono la presa e l' indurimento delle ordinarie malte di pozzolana.

Con tale procedimento o saggio chimico nella pozzolana di S. Paolo trovai nella soluzione cloridrica *piccolissima quantità*, si può dir tracce, di silice e *tutta* l' allumina, laddove nel trattamento successivo del residuo con soluzione di idrossido di potassio passarono nel solvente 39,94 parti di silice su 45,50 esistenti in 100 di pozzolana.

Si può presumere con fondamento di ragione che di due pozzolane vulcaniche, simili perciò per origine e composizione, analizzate in condizioni identiche, sia per finezza del materiale, sia per qualità e concentrazione dei reattivi impiegati, sia per durata e intensità di riscaldamento, la più attiva e preferibile sarà, almeno nel massimo numero dei casi, quella che contiene la maggior quantità di silice e di allumina solubili nell' acido cloridrico e nelle soluzioni di idrossidi alcalini.

Ben inteso che questi saggi chimici non possono tener luogo, nè portare alla esclusione delle prove di presa e di resistenza delle malte di pozzolana, come nel caso dei cementi.

A proposito di questi saggi dirò che da pochi giorni ho riletto con attenzione la pregevolissima Memoria dei Proff. Giorgis ed Alvisi sulle *Pozzolane naturali ed artificiali* (v. *Gazzetta Chimica Italiana*, 1899-900) in cui ho trovato notizia del saggio chimico delle pozzolane proposto dal Rivot, di cui non avevo conoscenza nel 1875, e del saggio del Landrin pubblicato nei *Comptes Rendus*, vol. I, 1883, p. 491. I due reattivi scelti ed impiegati dal Rivot, operando in condizioni a dir vero non soddisfacenti, sono: 1° l' acido nitrico concentrato; 2° una soluzione di idrossido di potassio, con cui cimentò il residuo lasciato dall' acido e *calcinato* dopo accurato lavamento. I reattivi proposti e usati dal Landrin sono invece l' acido cloridrico e l' acqua di calce che fece agire sul residuo lasciato dall' acido, ben lavato e *calcinato* al rosso scuro. In verità la proposta di impiegare come primo reattivo l' acido cloridrico, molto più acconcio all' uopo del nitrico concentrato, è piccolo merito che non spetta al Landrin, giacchè nel mio saggio sopra descritto la feci e applicai sulla pozzolana di S. Paolo nel 1875,

ossia otto anni prima del chimico francese. Come secondo reattivo preferii io pure, come il Rivot, la soluzione di idrossido di potassio all' acqua di calce, ma *non calcinai* il residuo lasciato dall' acido, in considerazione della poca solubilità di quest' ultima base e della lenta azione dell' acqua di calce sulla silice se specialmente riscaldata ad alta temperatura. Infine, come già dissi, questi saggi chimici hanno più che altro per intento o effetto di far conoscere lo stato chimico o mobilità chimica dei costituenti delle diverse pozzolane e soprattutto quello della silice. A questo unico fine il saggio da me proposto mi sembra perciò razionale, semplice e breve. Naturalmente io pure avrei preferito di usare come secondo reattivo l' acqua di calce se questa base fosse stata *molto* più solubile nell' acqua pura o nella zuccherata e quindi possibile di rendere il suo assorbimento da parte della silice assai più rapido, completo e sicuro.

A mio giudizio questi saggi di confronto hanno un valore indiscutibile quando vengono applicati a gruppi di corpi aventi origine comune e composizione non molto diversa, com' è appunto il gruppo delle pozzolane vulcaniche. Un metodo acconcio per esse non sarebbe applicabile, per esempio, a certi e semplici silicati che dopo trattamento a caldo con acido cloridrico cedono alle soluzioni degl' idrossidi o dei carbonati alcalini più silice di una eccellente pozzolana senza possederne le qualità idrauliche quando sono impastati colla calce.

Non vorrei essere involontariamente ingiusto nel far considerare che soltanto da pochi anni nelle Riviste tecniche italiane e nel Laboratori per le prove dei materiali da costruzione si parla, e piuttosto vagamente, di silice attiva, di silice solubile negli acidi e nelle soluzioni di carbonato sodico, di silice idraulica, ossia si parla infine dello stato chimico del costituente cui si deve principalmente l' idraulicità e l' energia delle malte di pozzolana e dei cementi; dico principalmente perchè alla presa e all' indurimento di esse partecipa pure, particolarmente in quelle dei cementi a presa rapida, l' allumina più solubile negli acidi della silice. Tutti gli alluminati ottenuti per sintesi dal Le Chatelier fanno presa rapida al contatto dell' acqua. Giova però aver presente che la silice dei silicati facilmente attaccabili dagli acidi, e resa con ciò più o meno facilmente solubile a caldo nelle soluzioni degl' idrossidi o dei carbonati alcalini, non sempre possiede il carattere della idraulicità, come quella, ad esempio, contenuta nelle zeoliti, le quali mescolate con calce danno malte che, secondo le esperienze conosciute, non induriscono nell' acqua. Se ciò è vero, il fatto probabilmente avviene perchè nelle zeoliti sodico-calciche o calciche-potassiche e specialmente nelle calcifere, ossia a base di sola calce (come l' okenite $H_4CaSi_2O_7$ (priva di allumina), la scolesite, la laumontite, la prehnite) la silice e l' allumina sono nelle prime in parte e nelle ultime in totalità già combinate colla calce.

Considerata la facilità con cui le zeoliti sono attaccate dagli acidi forti, sarebbe interessante sapere quali di esse sono state sottoposte ad esperimento, sembrandomi poco verosimile che le zeoliti *prive di calce* e contenenti silice e allumina combinate al solo ossido di sodio o di potassio, come il mesotipo $H_4Na_2Al_2Si_3O_{12}$, non abbiano da far presa quando sono impastate colla calce.

Fra i costituenti delle pozzolane vulcaniche, che per loro natura e soprattutto per trovarsi in esse in piccola quantità non possono avere apprezzabile efficacia sulla energia delle malte di questi prodotti naturali, sono da annoverare l'anidride fosforica e l'anidride titanica. Secondo le notizie riferite nella già citata Memoria dei Proff. Giorgis ed Alvisi, l'anidride fosforica sarebbe stata determinata in pochissime e più raramente ancora l'anidride titanica. Di guisa che in generale le analisi vennero eseguite come se gli elementi fosforo e titanio non esistessero nelle pozzolane vulcaniche: errore che nel 1875 ebbi in comune cogli altri chimici, mentre sarebbe bastata un po' di riflessione per scoprirlo, considerando che i fosfati erano già stati trovati in altre rocce vulcaniche e che il titanio è bensì un elemento poco abbondante in natura, ma diffusissimo tanto nel regno minerale, come nel regno organico. Basterà dire che tutte o quasi tutte le argille contengono titanio.

Rispetto a questo argomento mi è caro di significare che non sono stato insensibile al premuroso interessamento addimostratomi dall'apprezzatissima *Rivista di Geologia* di Liegi riguardo ai processi da me proposti e seguìti nella determinazione quantitativa del fosforo e del titanio in alcune pozzolane italiane: processi descritti nelle due seguenti Memorie pubblicate negli Atti della nostra Accademia delle Scienze: *Sulla presenza e determinazione dell'anidride fosforica in alcune (4) pozzolane italiane*, Serie VII, Tomo V, 1917-18; *Determinazione quantitativa del titanio in alcune pozzolane italiane*, Serie VII, Tomo VI, 1918-19. Fra le quali pozzolane compresi appunto quelle di S. Paolo e di Mugnano.

Applicando questi processi trovai:

	Anidride fosforica P_2O_5	Anidride titanica TiO_2
nella pozzolana di S. Paolo	0,593 %	0,92 %
nella pozzolana di Mugnano	0,230 %	0,83 %

In ragione del processo che, salvo lievissime modificazioni, fu seguìto nell'analisi delle due pozzolane non ho potuto aggiungere questi dati al primo quadro analitico, in quanto che il titanio rimane in parte nella silice e in parte nell'idrato ferrico insieme all'anidride fosforica. E qualora fossero fatte le debite correzioni, si avrebbe una *piccola* diminuzione nella quantità centesimale della silice e dell'ossido ferrico: dico piccola, perchè la somma dell'anidride fosforica e dell'anidride titanica è di 1,513 % nella pozzolana di S. Paolo e di 1,06 in quella di Mugnano. Se, come è quasi certo, ciò avviene in misura poco diversa in tutte le pozzolane vulcaniche, l'errore che si commette col processo d'analisi da me e comunemente seguìto, è trascurabile, ossia non è tale da poter influire sul giudizio che il chimico crede di dare di una pozzolana e degli effetti probabili del suo impiego come materiale cementante. In riscontro delle esigue quantità delle due anidridi si ha che la somma della silice e dell'allumina nelle due pozzolane in discorso giunge in ognuna al 60 circa per 100.

Nel quadro analitico precedente si scorge che nella pozzolana di S. Paolo determinai singolarmente la quantità degli ossidi di potassio e di sodio, e in quella di Mugnano,

rispetto al suo impiego come materiale cementante, ho credùto bastevole di determinarne la somma. La qual cosa non è del tutto rigorosa, perchè si potrà ammettere sino ad un certo punto che i due ossidi tanto nella formazione delle pozzolane, quanto nei fenomeni che avvengono nelle loro malte, agiscano ugualmente per quantità chimicamente equivalenti, ma non per quantità in peso uguali. Ora, dalle formole Na_2O e K_2O si ricava che 62 parti in peso di ossido di sodio sono equivalenti a 94,2 di ossido di potassio. D'altra parte, quando pur fossero conosciute della pozzolana di Mugnano le quantità singole dei due ossidi, quali deduzioni utili e certe avrei potuto trarre rispetto al suo impiego come materiale cementante?

Nell'analisi della pozzolana di Mugnano per maggiore semplicità di operazione preferii di determinare la quantità complessiva dei due ossidi alcalini in forma di solfati neutri, i quali, a differenza dei cloruri, hanno il doppio vantaggio di non essere volatili anche a temperatura elevatissima e di contenere ad un tempo, dualisticamente considerati, i due metalli allo stato di ossidi. L'operazione era naturalmente iniziata cimentando a caldo gr. 2 o più di pozzolana con una mescolanza di acido fluoridrico e solforico.

Volendo poi determinare in una pozzolana la quantità totale e distinta dei due ossidi alcalini si preferisce con ragione di condurre i due metalli in forma di cloruri: operazione lunga, delicata e non facile, ma in molti casi necessaria, come appunto nell'analisi delle pozzolane vulcaniche che si volessero spargere abbondantemente sul terreno coltivabile per somministrare ad esso quantità ragguardevoli di potassa e non trascurabili di anidride fosforica con effetti senza dubbio lentissimi, ma sicuri e vantaggiosi, particolarmente nella coltura delle piante che dimorano molti o parecchi anni sul terreno, come quelle di alto fusto, la vite, l'erba medica ed altre. Pratica possibile nei terreni posti in prossimità delle cave o dei giacimenti di pozzolana; gravemente invece ostacolata nei terreni lontani, perchè, oltre le spese di estrazione e di polverizzazione, aumentano fuor di misura quelle di trasporto. Le quali spese e la grande diffusione delle fabbriche di cementi hanno ridotto in proporzione rilevante l'uso delle pozzolane anche nelle opere murarie sottomarine o esposte alle onde del mare. A questo fugace accenno la mente ricorre con ammirazione alle grandiose opere romane costrutte con malte di pozzolana, le quali da parecchi secoli resistono all'azione disgregatrice e dissolvente dell'acqua e e delle onde del mare. Sarà altrettanto delle opere murarie costrutte con malte di cemento o con mescolanza di cemento e pozzolana? Dal canto mio lascio *ai posteri l'ardua sentenza*, augurando che l'esperienza dimostri ancora una volta che non è sempre vero il vecchio proverbio: *Chi lascia la via vecchia per la nuova, mal si trova.*

Non per minore importanza ho lasciato di dire quasi per ultimo che similmente a quanto feci nel 1875 colla pozzolana di S. Paolo, sottoposi quella di Mugnano al mio saggio chimico, cioè al trattamento con acido cloridrico bollente e il residuo con soluzione di carbonato sodico, perchè più comoda delle soluzioni di idrossido di potassio; e scoprii che la silice, come lo stesso costituente nella pozzolana romana, era nello stato chimico confacente ai fenomeni chimici che producono l'indurimento delle malte ordinarie. E nella debita considerazione di questo fatto scrissi al Presidente del Sodalizio

che molto probabilmente la pozzolana di Mugnano avrebbe fatta buona prova nelle sue applicazioni come materiale cementante. Nella quale opinione mi confermarono dipoi le seguenti prove soddisfacenti eseguite, per incarico del Sodalizio, dal Chiar.mo Collega ed amico Prof. A. Landini nel Laboratorio sperimentale della nostra Scuola per gl' Ingegneri, seguendo le norme governative approvate con R. Decreto 18 Giugno 1911.

Prove di presa. Per malta normale e dopo 7 giorni di stagionatura, penetrazione mm. 4 dell' ago di Vicat del peso di Kg. 1, fatto cadere dall' altezza di mm. 30.

Prove di resistenza. Della malta normale dopo soli 28 giorni di stagionatura, dei quali i primi 7 in luogo umido e i rimanenti sott' acqua.

Resistenza alla trazione . . . Kg. 4,30 per cm^2
Resistenza alla compressione Kg. 20,25 »

In quanto riguarda gli usi che si fanno di questa pozzolana, sono lietissimo di por termine alla mia Memoria trascrivendo le informazioni ricevute con lettera, in data 13 Marzo dell' anno in corso, dal gentilissimo Presidente del Sodalizio: « *Il Sodalizio di S. Martino impiega la pozzolana per i lavori murari dei proprii fabbricati di campagna e prossimi alla cava, con esito ottimo. Per i pavimenti sul terreno si fa un impasto di calce, pozzolana e breccia e, senza alcuna aggiunta di cemento, si ottiene un calcestruzzo durissimo. Viene impiegata anche per fondazioni con esito ottimo. Se ne è impiegata nella città di Perugia per intonachi allo scoperto che hanno fatto una presa veramente speciale* ». Così le mie previsioni sui buoni effetti che si sarebbero ottenuti colla pozzolana in discorso trovano valida conferma nelle esperienze pratiche dei costruttori, delle quali non avevo conoscenza quando nel 1918 diedi al Sodalizio relazione dei risultati della mia analisi.

SULLA PR.α-β-β-TRIMETIL-β-NAFTINDOLENINA E SULLA FORMULA DELLE INDOLENINE

NOTA

DEL

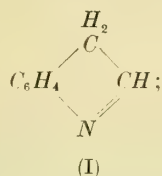
PROF. GIUSEPPE PLANCHER

(con U. COLACICCHI e O. BARBIERI)

letta nella Sessione del 18 Febbraio 1923

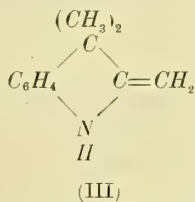
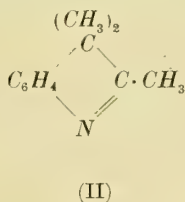
Come è ben noto, Plancher [1] ha dato il nome di indolenine ai derivati della forma tautomera dell'indolo (I)

$$\begin{array}{ccc} & H_2 & \\ & C & \\ C_6H_4 & & CH; \\ & N & \end{array}$$

(I)

corpi di natura basica, che si formano nella metilazione dell'indolo e dei suoi omologhi e anche per sintesi diretta dai fenilidrazoni di chetoni aventi un atomo di carbonio terziario immediatamente attaccato al carbonile.

Ripetutamente egli [2] ha messo in evidenza che le α-alchilindolenine (II) potevano reagire anche secondo la forma tautomera di α-alchilidenindoline (III) es.:

$$\begin{array}{ccc} & (CH_3)_2 & \\ & C & \\ C_6H_4 & & C\cdot CH_3 \\ & N & \end{array} \qquad \begin{array}{ccc} & (CH_3)_2 & \\ & C & \\ C_6H_4 & & C{=}CH_2 \\ & N & \\ & H & \end{array}$$

(II) (III)

ed ha sostenuto questo concetto con fatti ben accertati di fronte ad A. Konschegg [3] che riteneva di dover dare la preferenza esclusiva alla formula (III).

---

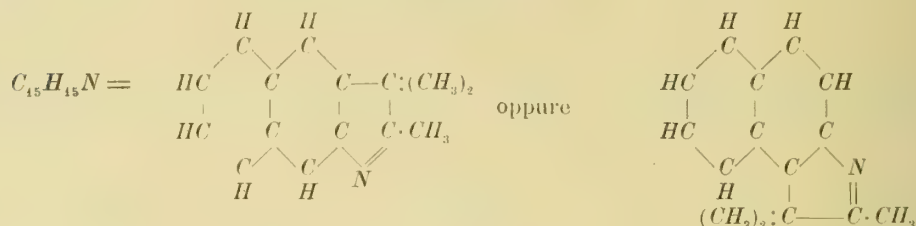
(1) Chemiker Zeitung 22 (1898) I, pag. 37.

(2) Rend. Soc. Chim. di Roma, III, 152 e 156 (nota). — Plancher e Carrasco, Rend. Acc. Lincei, vol. VIII, serie V, 2° sem., fasc. 8°, pag. 274.

(3) Monatshefte f. Chemie XXVI, 937; XXVII, 253.

Siccome, in seguito, uno dello stesso laboratorio del Konschegg, lo Zangerle, molto tempo dopo, senza che nè lui, nè il Konschegg, abbiano ribattuto in alcun modo alle argomentazioni su citate, in una sua pubblicazione del 1910, senza portare alcun fatto nuovo, continua ad attribuire ad alcune di queste basi della serie della naftalina il nome di metilenindoline anzichè quello di indolenine [1], coll' apparenza di escludere in via assoluta quest' ultima formola, pubblico queste esperienze, che hanno formato l' oggetto della tesi di laurea in Chimica, discussa dalla nostra collaboratrice signorina Ombellina Barbieri nell' anno 1909-10 presso la Facoltà di Scienze di Parma, che cioè furono eseguite contemporaneamente a quelle dello Zangerle, che valgono a completare quelle da lui pubblicate ed a rettificare anche alcuni dei suoi dati numerici.

Partendo dalla naftilidrazina, attraverso al β-naftilidrazone del metilisopropilchetone, fu preparata la Pr α-β-β-trimetil-β-naftindolenina:

```
                H    H                                        H    H
                C    C                                        C    C
              /   \ /  \                                    /   \ /  \
C15H15N =   HC     C     C—C:(CH3)2                       HC     C     CH
            |      |     |  |              oppure          |      |     |
            HC     C     C  C·CH3                         HC     C     C
              C/ \ C/ \ //                                   \C/  \C/  \N
              H    H   N                                     H     |     ||
                                                         (CH3)2:C——C·CH3
```

Questa base ridotta assume due atomi di idrogeno e dà la Pr.α-β-β-trimetilnaftindolina corrispondente. Trattata invece con cloruro di benzoile, col metodo di Schotten e Baumann, dà un benzoilderivato della formola $C_{15}H_{15}N \cdot C_6H_5COOH$, che come quello delle altre indolenine contiene una molecola di acido benzoico in più della base, vale a dire una molecola di acqua in più dei comuni benzoilderivati; la nostra base cioè non si comporta come secondaria, ma come le basi terziarie chinoliniche di Reissert. Con acido nitroso reagisce facilmente, non dà una nitrosoammina, ma, come le altre indolenine, dà una ossima col gruppo $-CH{=}NOH$ attaccato in posizione α.

La costituzione di queste ossime è accertata per le esperienze di Plancher e Giumelli [2].

Questa aldossima, a riprova di questa sua costituzione, con anidride acetica dà un nitrile, che fornisce a sua volta una amidossima.

Resta così provato che questa base non reagisce come base secondaria, nè col cloruro di benzoile, nè coll' acido nitroso (III).

Il lavoro fu completato identificando questa base con quella che Fischer [3] ottenne dal Pr.α-β-dimetil-β-naftindolo per azione del joduro di metile. A questo uopo fu riottenuto il predetto naftindolo, preparandolo dal naftilidrazone del metiletilchetone, e lo si metilò.

[1] Monatshefte f. Chemie XXXI (1910) 123-134.

[2] Rend. Acc. Lincei (1909) vol. XVIII, serie V, 2° sem., pag. 393 e seg.

[3] Lieb. Ann. 242-364.

Le esperienze che esporremo provano che in queste reazioni questa base reagisce secondo la struttura indoleninica. Le sue proprietà di resistere all' ossidazione confermano tale formola, giacchè invece le metilenindoline sono tutte molto ossidabili e si colorano rapidamente all' aria. Abbiamo già detto le ragioni per cui l' azione del joduro di metile su questa base, non conclude in nessun modo nè prò, nè contro la struttura secondaria o terziaria ([1]).

Del resto la base non si metila procedendo nel modo comune; il prodotto cristallino che si ricupera dalla metilazione fonde alla stessa temperatura del jodidrato cioè a 232°-233° e con ogni probabilità è identico a quest' ultimo.

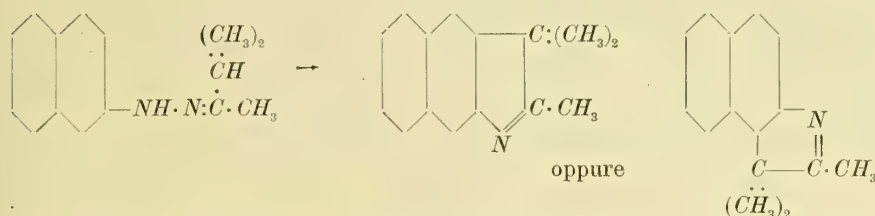
Condensazione del β-naftilidrazone del metilisopropilchetone con cloruro di zinco.

Pr.α-β-β-trimetil-α-naftindolenina

$(CH_3)_2$
$\ddot{C}H$
$—NH \cdot N:\dot{C} \cdot CH_3$ →

$C:(CH_3)_2$
$C \cdot CH_3$
N

oppure

N
$C—C \cdot CH_3$
$(\ddot{C}H_3)_2$

La α-naftilidrazina fu da noi preparata secondo le norme di E. Fischer ([2]) e fondeva esattamente a 124°-125°; il chetone proveniente dalla fabbrica F. Kahlbaum bolliva a 96°.

Il naftilidrazone del metilisopropilchetone si forma alla temperatura ordinaria con spontaneo riscaldamento; per completare la sua reazione si scalda per 3 ore circa a bagno maria. Il prodotto della reazione, un liquido fortemente colorato in rosso, dopo raffreddamento, viene diluito con etere e, separato dall' acqua formatasi mediante imbuto a rubinetto, viene seccato con carbonato potassico calcinato. Per eliminazione dell' etere si ottiene il naftilidrazone in forma di una massa bruno-rossastra. Il prodotto venne impiegato per la condensazione, così grezzo, onde evitare notevoli perdite nella purificazione.

Per eseguire la condensazione furono impiegati circa 50 gr. di naftilidrazone con 250 gr. di cloruro di zinco granulato sciolti in 250 cc. di alcool assoluto e il tutto fu scaldato a bagno maria in corrente d' idrogeno per 60 ore circa. La miscela divenne dopo qualche ora torbida ed alla fine del tempo stabilito si era convertita in una massa cristallina che probabilmente è il composto doppio della base formatasi, con cloruro di zinco, come si verifica in reazioni analoghe ([3]).

([1]) Rend. Soc. Chim. di Roma, III, 156 (vedi nota). — Plancher e Carrasco, Rend. Acc. Lincei, (1909) vol. XVIII, serie V, 2° sem., pag. 235.

([2]) Lieb. Ann. 232, 242 (1886).

([3]) Plancher. — Gazz. Chim. XXVIII, 1898, Parte II, pag. 427.

Diluendo con acqua e trattando con eccesso di pot ssa acquosa si separa la base impura che, allo stato solido, è di un color bruno. Venne estratta con etere, la soluzione eterea fu estratta ripetutamente con acido cloridrico fumante previamente diluito con 5 volumi di acqua distillata.

Dalla soluzione cloridrica, limpida e colorata in rosso, trattandola con ammoniaca si separa la base allo stato cristallino.

Per evaporazione della parte neutra, indolica, rimasta nell'etere si ottiene una quantità piccolissima di sostanza che pel momento non credemmo opportuno di prendere in esame. Fonde a 145°-147°.

La base venne purificata per ripetute cristallizzazioni dall' etere di petrolio (bollente a 90°-120°) e per l' analisi fu distillata al vapor d' acqua: si presenta in forma di belle tavolette prismatiche leggermente colorate in giallo, fondenti 114°-115°.

All' analisi ha dato numeri concordanti per la formula $C_{15}H_{15}N$.

I gr. 0,2326 di sostanza diedero gr. 0,7316 di CO_2 e gr. 0,1574 di H_2O
II » 0,1823 » » cc. 11,4 di N, misurati sull'H_2O, a 21° e 733,5 mm.
III » 0,2838 » » » 17,5 » » 22° e 731,4 »

Calcolato per $C_{15}H_{15}N$		Trovato		
		I	II	III
C %	86,12	85,78	—	—
H	7,18	7,51	—	—
N	6,70	—	7,00	6,86

Piccole quantità della base pura si possono preparare anche per prolungato riscaldamento del sudetto naftilidrazone e successiva distillazione nel vuoto. Bolle a 215° circa e 40 mm.

Jodidrato della base $C_{15}H_{15}N$

Pochi grammi della base secca e pura sciolta in alcool assoluto furono trattati con HJ. La miscela si scalda spontaneamente e, dopo poco tempo, si separa una sostanza cristallina fortemente colorata. Per ripetute cristallizzazioni dall' alcool assoluto bollente si decolora fino a rimanere leggermente paglierina e si presenta in forma di aghetti fondenti a 232°. (Zangerle lo dà come fondente a 224°-225°). All' analisi ha dato numeri concordanti per la formula $C_{15}H_{15}N \cdot HJ$.

I gr. 0,2798 di sostanza diedero gr. 0,5439 di CO_2 e gr. 0,1322 di H_2O
II » 0,4638 » » » 0,3233 » » »

Calcolato per $C_{15}H_{15}N \cdot NJ$		Trovato
C %	53,40	53,02
H	4,74	5,24
J	37,68	37,67

Riduzione della Pr.α-β-β-trimetil-α-naftindolenina con *Sn* **ed** *Hcl.*

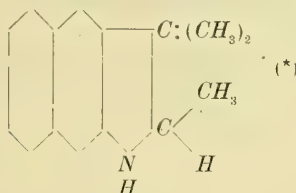
— Trimetilnaftindolina —

$C:(CH_3)_2$ (*)

CH_3

C

N H

H

Grammi 2 di base furono sciolti in 100 cc. di acido cloridrico fumante e scaldati con gr. 50 di stagno granulare per circa 2 giorni. Il liquido si colora in rosso bruno e la colorazione va man mano scomparendo. La riduzione è terminata quando il liquido si è decolorato completamente. Per raffreddamento si separa una massa bianca cristallina costituita senza dubbio dal composto doppio di stagno e della base ridotta, la quale da esso si separa per prolungata ebollizione con potassa. La base estratta con etere venne seccata su potassa fusa e si presenta come una sostanza densa dell'aspetto sciropposo.

Distillata nel vuoto passa a 241°-242° e 70 mm. e, lasciata a sè per qualche tempo, solidifica.

Jodidrato della base diidrogenata $C_{15}H_{17}N$.

Sciolta in poco alcool e trattata con *HJ* dà immediatamente un composto bianco cristallino che ancora grezzo fonde a 258°-260°. Purificato dall'alcool assoluto si presenta in forma di aghi bianchissimi fondenti a 264°.

All'analisi ha dato numeri concordanti per la formula $C_{15}H_{17}N \cdot HJ$. Infatti:

I gr. 0,1749 di sostanza diedero cc. 6,8 di *N* misurati sull'acqua a 17° e 737,6 mm.
II » 0,7451 » » gr. 0,5180 di *AgJ*.

Calcolato per $C_{15}H_{17}N \cdot HJ$		Trovato
$N\,^0/_0$	4,12	4,44
J	37,57	37,57

Benzoilderivato: $C_{15}H_{15}N \cdot C_6H_5COOH$.

Agitando la base non idrogenata con cloruro di benzoile e idrato sodico si forma una massa bruna che sciolta in etere e lavata con soluzione di carbonato potassico viene poi seccata su K_2CO_3 calcinato.

(*) A questa formula e a quelle successive si possono sempre sostituire quelle in cui il nucleo indolico si forma invece a spese, anzichè dell'atomo β, dell'atomo α del nucleo naftalinico adiacente a quello che porta l'azoto, non essendo deciso se la condensazione avvenga da una parte o dall'altra (vedi le formole della Pr.α-β-β-trimetilnaftindolenina a pag. 57).

Per evaporazione dell'etere si ottiene un residuo ancora colorato in bruno, solubile in alcool dal quale si purifica per ripetute cristallizzazioni. Allo stato puro è ancora leggermente colorato e forma dei piccoli cristalli granulari fondenti a 175°-177°.

Sottoposto all'analisi ha dato i seguenti risultati:

I gr. 0,2431 di sostanza diedero gr. 0,1413 di H_2O e gr. 0,7070 di CO_2
II » 0,2365 » » cc. 8,7 di N misurati sull'acqua a 18° e 747 mm. di pressione.

Ed in 100 parti

C	79,31
H	6,45
N	4,24

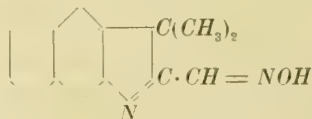
Questi numeri concordano con una formula $C_{22}H_{21}O_2N$ che corrisponde a quella di un benzoilderivato comune, più una molecola d'acqua. Infatti:

	Calcolato per $C_{22}H_{21}NO_2$	Calcolato per $C_{22}H_{19}NO$	Trovato
C %	79,76	84,34	79,31
H	6,34	6,07	6,45
N	4,23	4,47	4,24

Lo Zangerle crede di aver ottenuto un benzoilderivato col punto di fusione 114°, ma evidentemente si tratta di un prodotto non puro.

Azione dell'acido nitroso sulla trimetil-α-naftindolenina

ββ-dimetil-α-indolenil-Pr.α-formossima —

$C(CH_3)_2$
$C \cdot CH = NOH$
N

Grammi 7 di trimetil-α-naftindolenina sciolti in 70 cc. di acido acetico al 90 % vennero trattati, raffreddando, ed a piccole porzioni, con la quantità calcolata di nitrito sodico (gr. 2,14) sciolti in pochissima acqua. Quasi subito cominciò a separarsi un precipitato microcristallino colorato in rosa. La separazione fu completa per aggiunta di piccole quantità di acqua. Fu filtrato alla pompa, lavato con acqua acidulata con acido acetico e seccato nel vuoto su calce. Tale sostanza è poco solubile in acqua, molto in alcool ed abbastanza in benzolo da cui fu cristallizzata. Si separa in aghi setacei finissimi colorati lievemente in giallognolo fondenti a 211°-212°. È solubile in potassa diluita da cui si può riprecipitare con anidride carbonica. Naturalmente non dà la reazione delle nitrosammine del Liebermann.

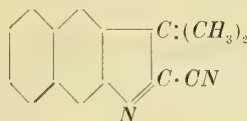
Sottoposta all' analisi ha dato numeri concordanti per la formula $C_{15}H_{14}N_2O$. Infatti:

I gr. 0,1385 di sostanza diedero gr. 0,3839 di CO_2 e gr. 0,0831 di H_2O
II » 0,2149 » » cc. 21,5 di N misurati sull' acqua a 20° e 732,5 mm.
III » 0,1619 » » cc. 17,2 di N » » a 24° e 740,8 mm.

Calcolato per $C_{15}H_{14}N_2O$		Trovato		
		I	II	III
C %	75,63	75,60	—	—
H	5,88	6,51	—	—
N	11,76	—	11,34	11,75

Azione dell' anidride acetica sulla ββ-dimetil-α-naftindolenil-Pr.α-formossima

— ββ-dimetil-α-naftindolenil-Pr.α-nitrile —

$C:(CH_3)_2$
$C\cdot CN$
N

Grammi 8 di ossima e gr. 80 di anidride acetica, in un pallone munito di refrigerante a ricadere, furono scaldati a bagno ad olio alla temperatura di 150° per circa 40 ore. Il liquido freddo si diluì con acqua e quindi si trattò con carbonato sodico fino a debole reazione alcalina. Il nitrile si separò allo stato solido e venne estratto con etere. Per eliminazione dell' etere, il residuo bruno venne cristallizzato dall' alcool bollente, dal quale si ottenne per raffreddamento in grossi aghi o tavole, non completamente incolori. Puro fonde a 130°.

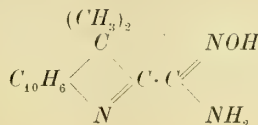
All' analisi ha dato risultati concordanti per la formula $C_{15}H_{12}N_2$

I gr. 0,2872 di sostanza diedero gr. 0,8580 di CO_2 e gr. 0,1468 di H_2O
II » 0,2332 » » cc. 26,5 di N a 18° e 736,7 mm.

Calcolato per $C_{15}H_{12}N_2$		Trovato	
		I	II
C %	81,81	81,49	—
H	5,45	5,68	—
N	12,73	—	12,92

Azione dell' idrossilamina sul nitrile precedente

— ββ-dimetil-α-naftindolenin-Pr.α-formamidossima —

$(CH_3)_2$
C NOH
$C_{10}H_6$ $C\cdot C$
N NH_2

La natura nitrilica del prodotto sopra descritto fu constatata preparandone la corrispondente amidossima per azione della idrossilamina.

Grammi 1 di nitrile vennero sciolti in circa 50 cc. di acqua alcoolica e addizionati di gr. 0,83 di cloridrato di idrossilamina e gr. 0,2 di carbonato sodico secco. La soluzione venne scaldata alla temperatura di 50°-60° a bagno maria per circa 24 ore. Dopo raffreddamento e per aggiunta di poca acqua si separa un prodotto leggermente colorato che per cristallizzazioni dell' alcool diluito si ottiene allo stato di purezza in forma di prismetti fondenti a 182°.

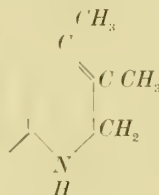
Una determinazione di azoto ci ha mostrato che è l' amidossima $C_{15}H_{12}N\cdot(NH_2)(NOH)$ corrispondente al nitrile:

gr. 0,2148 di sostanza diedero cc. 32,5 di N misurati sull' acqua a 23° e 729,1 mm.

	Calcolato per $C_{15}H_{15}ON_3$	Trovato
N °/₀	16,61	16,76

Identificazione della Pr.αββ-trimetil-α-naftindolenina con la base preparata da Fischer per azione dell' joduro di metile sul dimetil-α-naftindolo

Fischer facendo agire l' joduro di metile sul (2,3)-dimetilnaftindolo ([1]) ottenne una base che analizzata mostrò di avere la composizione $C_{15}H_{15}N$ ed a cui, per analogia ai suoi lavori sulla metilazione degli indoli, diede il nome e la costituzione di una dimetildiidronaftochinolina

CH_3
C
$C\,CH_3$
CH_2
N
H

Ma dopo di lui, per tali basi, Plancher, coi suoi numerosi lavori sulla metilazione degli indoli, dimostrò una costituzione ben differente; esse sono cioè derivati di quella pseudoforma degli indoli cui egli diede il nome di indolenina, come fu già detto.

Perciò la base $C_{15}H_{15}N$ (dimetildiidronaftochinolina di Fischer) doveva essere invece trimetilnaftindolenina, identica a quella ottenuta condensando il naftilidrazone del metilisopropilchetone. Ciò infatti abbiamo verificato. Fischer dà per la sua base un punto di fusione 115° che corrisponde esattamente a quello della base da noi preparata, ma noi abbiamo anche voluto identificarlo a mezzo dei jodidrati. Egli non dava il punto di fusione del suo jodidrato, quindi abbiamo dovuto prepararlo; esso fonde come il nostro a 232°-233° e le due sostanze mescolate finamente fondono alla stessa temperatura. Non v' è quindi alcun dubbio sulla identità delle due sostanze.

([1]) Lieb., Ann. 242 (364).

Il 2-3-dimetilnaftindolo Fischer l'ottenne condensando il naftilidrazone dell'acido levulinico; noi invece abbiam creduto più conveniente prepararlo condensando il naftilidrazone dal metiletilchetone. Il prodotto ottenuto fonde esattamente a 124° ed esso è identico a quello preparato da Fischer.

Il rendimento non è molto buono, ma è certo migliore che con l'acido levulinico, e il prodotto che si ottiene è sensibilmente più puro.

Condensazione del α-naftilidrazone del metiletilchetone con cloruro di zinco anidro

Il naftilidrazone del metiletilchetone si forma scaldando a bagno maria per qualche ora il miscuglio in quantità molecolari dei due componenti. È un liquido denso fortemente colorato in rosso che diluito con etere e seccato con carbonato potassico calcinato, e distillato nel vuoto, passa quasi tutto (sebbene con molta difficoltà) a 270° e 50 mm. Il prodotto non venne ulteriormente purificato e fu condensato scaldandolo a bagno ad olio per $^1/_2$ ora circa, a 180°, con 5 volte il suo peso di cloruro di zinco anidro. Dopo raffreddamento, la massa fusa dall' aspetto pecioso fu ripresa con acqua e trattata con H_2SO_4 diluito per sciogliere tutta la massa. Estratto con etere e seccato, il prodotto fu distillato nel vuoto. Passa, a 290°-295° e 100 mm. circa, un olio denso, colorato in verde rossastro che si rapprende in una massa semisolida che ripresa con poco alcool cristallizza. Il prodotto greggio si rammollisce a 114° circa e fonde a 118°-119°, ma purificato per cristallizzazioni ripetute dell' alcool si porta a fondere a 124°. Esso è il 2-3-dimetil-α-naftindolo.

Azione dell' joduro di metile sul 2-3-dimetil-α-naftindolo

Grammi 1 di (2-3)-dimetilnaftindolo furono scaldati con 4 gr. circa di CH_3I in tubo chiuso per 15 ore a 100°. Si ottiene una massa cristallina che lavata con etere e ricristallizzata dall' alcool fonde a 232°-233°. Bei aghi leggermente colorati che divengono perfettamente incolori per trattamento con tracce di anidride solforosa. È identico allo odidrato di trimetil-naftindolenina, preparato da noi per sintesi.

PRIME RICERCHE INTORNO ALLA STRUTTURA ISTOLOGICA
DELLE
STIGMATA OCELLATA PENIS

MEMORIA III.

DEL

PROF. DOMENICO MAJOCCHI

letta nella Sessione del 13 Maggio 1923

(CON UNA TAVOLA)

Richiamando la mia breve nota, presentata all'Accademia nella seduta del 29 Maggio 1921 (1), contenente un primo saggio di ricerche intorno alla struttura istologica delle ***Stigmata ocellata penis***, mi propongo oggi di portare con ulteriore studio un contributo alquanto più largo sulla *teratogenesi*, tuttora oscura, di questa singolare anomalia prepuziale: dappoichè, avendo ripreso in quest'anno a investigare sullo stesso materiale, ho potuto meglio certificarmi di alcuni fatti che riguardano l'intima struttura di queste speciali impronte ocellate congenite del prepuzio.

Che se questo studio si trova per ora ristretto all'osservazione di un solo caso, nullameno ci può esso aprire la via a nuove ricerche per illustrare alcune particolarità morfologiche delle *stigmata ocellata penis*, e in pari tempo per fornire una plausibile interpretazione sullo sviluppo teratologico delle medesime.

Siffatta lacuna feci rilevare, tanto nella prima, quanto nella seconda memoria sulle *varietà delle impronte ocellate* (2) la quale non poteva essere colmata, se non quando fosse riuscita una biopsia del prepuzio sopra uno dei pazienti da me osservati. È pur vero che in alcuni casi di siffatta anomalia sarebbe da consigliarsi l'asportazione del prepuzio, specie quando havvi *postioschisis* in grado assai elevato, ovvero quando molte sinechie tengono irregolarmente legato il prepuzio al ghiande, arrecando così non lievi disturbi alla funzione del coito. Ma è agevole comprendere le difficoltà che si incontrano nel convincere il paziente, sia giovine, sia adulto, di farsi recidere il prepuzio, quando

---

(1) Majocchi. — Intorno alla struttura istologica delle « *Stigmata ocellata penis* ». Rendiconto delle Sessioni dell'Accad. delle Sc. dell'Ist. di Bologna, Classe Sc. Fis., Nuova Serie, vol. XXV, 1920-1921. (Nota preventiva).

(2) Majocchi. — Sopra una singolare impronta ocellata congenita del prepuzio con ipospadia balanica e sul simbolismo fallo-ofico. Memoria I, dalla Serie VII, Tomo II delle Memorie dell'Accad. delle Sc. dell'Ist. di Bologna, 1914-1915 (con tavola).

Idem. — Sopra alcune varietà delle due impronte ocellate congenite del prepuzio con ipospadia balanica « *Stigmata ocellata penis* ». Memoria II, dalla Serie VII, Tomo VIII delle Memorie dell'Accad. delle Sc. dell'Ist. di Bologna, 1920-1921 (con tavola).

sia molto corto e non rechi inconvenienti funzionali. Nè minore difficoltà s' incontra ancora se trattasi di un bambino, dovendo in questo caso persuadere la madre sulla necessità di asportare la parte prepuziale, sede delle stimmate ocellate.

Finalmente nel mese di Maggio 1921 mi venne fatto di ottenere una biopsia in un fanciullo che presentava due ben distinte impronte ocellate, appartenenti alla forma tipica, delle quali era già stata fatta in precedenza la fotografia.

Però, innanzi di darne la descrizione teratologica, stimo opportuno far rilevare che, avendo io distinto dalla forma tipica le *varietà* di questa anomalia ocellata, lo studio di un solo caso non può dare risultati molto soddisfacenti sulla struttura della medesima; sarebbe d' uopò estendere siffatto studio alle forme, tanto *tipiche*, quanto *atipiche*, per stabilire più esattamente le modalità di struttura, atte a spiegare i diversi caratteri teratologici delle stimmate ocellate.

D' altra parte per illustrarne la teratogenesi, si richiederebbe, a mio avviso, che le ricerche istologiche fossero fatte sul feto umano, nei primi periodi di sviluppo del pene; ma come ben si comprende non è agevole incontrare siffatta anomalia nella vita fetale. Tuttavolta ciò è possibile, quando si abbia a disposizione un ricco materiale proveniente da aborti in diverse epoche di sviluppo del feto.

Comunque, dovendo ora limitare lo studio alla biopsia di questo solo caso, confido che le ricerche istologiche, mentre serviranno come primo contributo alla conoscenza della struttura delle stimmate ocellate, stimoleranno anche altri a ripetere nuove indagini microscopiche sopra questa singolare anomalia.

Fig. 1ª

Fig. 2ª

Cenni storici sul caso. — È un fanciullo di 4 anni, *Grisoni Bruno*, nato da padre immune dall' anomalia ocellata, domiciliato a Bologna, il quale presenta *tipiche stimmate ocellate*, i di cui caratteri si possono riassumere nella seguente breve descrizione, *(Fig. 1ª, Fig. 2ª).*

Pene corto e ricurvo in basso, misura dalla sua radice alla punta 19 mm. — *ghiande* nano, appianato, misura nel suo *D. trasverso* 10 mm., nel *D. longitudinale* 9 mm. — *solco balanico* appena accennato — *prepuzio,* senza essere stirato, copre il ghiande superiormente, mentre collo stiramento sorpassa il ghiande di qualche mm.: misura nel suo *D. longitudinale* 14 mm.

ed è fornito di rughe prepuziali ben spiccate — *postioschisis* completa a largo V — *afrenulia* — dell'*orificio uretrale normale* non havvi il minimo accenno sull'apice del ghiande: havvi invece *ipospadia* completa balanica, sotto forma di una doccia, mentre l'*orificio uretrale ipospadico* trovasi alla base del ghiande sotto forma di una piccola fessura *(Fig. 2ª)*.

Stimmate ocellate sulla faccia superiore del prepuzio poste sulla stessa linea: spiccano queste assai bene fra le rughe prepuziali, molto numerose quelle davanti, scarse quelle di dietro gli ocelli: hanno forma ovale e grandezza quasi uguale, misurando nel loro *D. trasverso* 3 mm. il *destro* e 2 mm. e mezzo il *sinistro* — distanza fra i due ocelli 5 mm. — distanza dal margine prepuziale circa 14 mm. — ambedue le stimmate sono fornite di una fossetta centrale ben evidente *(Fig. 1ª)*.

Da questa breve descrizione si conferma trattarsi di stimmate ocellate tipiche per la loro forma, grandezza, distanza e sede. Del prepuzio fu eseguita la biopsia in Clinica chirurgica e questa in tutta la sua estensione per comprendervi non solo le stimmate ocellate, ma ancora le rughe posteriori a queste. Però è d'uopo notare che nel recidere il prepuzio venne distaccata in gran parte la mucosa prepuziale. Il pezzo reciso, disteso sul sughero senza stiramento, per non deformare gli ocelli, e quindi, fissato in formolo, fu incluso in paraffina e sezionato in serie. Per la colorazione dei tagli si usarono diversi metodi, ma due furono i principali: *a)* la soluzione di ematossilina ed eosina; *b)* la soluzione di *vittorielina* per le fibre elastiche (metodo L. Martinotti, *Boll. Sc. Mediche di Bologna,* Settembre, 1918).

Foglietto esterno. I tagli seriali verranno distinti nella descrizione in quelli *a)* fuori degli ocelli; *b)* in corrispondenza di questi.

1.° *Tagli al di fuori degli ocelli.* Sulla superficie libera di questi tagli spicca anche a piccolo ingrandimento (*Ob. 0, Ocul. 2,* Koriska) una serie di eminenze d'ordinario di forma conica, di grandezza varia, ma tutte presso a poco di uguale altezza, aventi fra di loro altrettanti avvallamenti quasi uniformi. Siffatte eminenze, come pure gli avvallamenti, sono il risultato di tante ripiegature del derma e dell'epidermide, corrispondenti esattamente alle rughe, delle quali è fornita la faccia esterna del prepuzio.

Rispetto all'epidermide si mostra essa piuttosto sottile, ma è sempre più spessa sulla superficie delle eminenze, le quali hanno carattere papilliforme; al contrario presenta minore spessezza nei punti avvallati. Basta un semplice sguardo con piccolo ingrandimento ad uno dei tagli microscopici per scorgervi che l'epidermide, mentre manda piccoli zaffi di varia forma entro il derma sottostante, sia dell'apice, sia delle parti laterali delle eminenze papilliformi, mostrasi invece, o liscia o lievemente ondulata in corrispondenza degli avvallamenti (Fig. 1ª).

Ma la parte maggiore delle eminenze papilliformi è fatta dal derma superficiale (coriopapillare), costituito da fasci connettivi piuttosto sottili e lassi, aventi speciali disposizioni col tessuto elastico; e, per non fare inutili ripetizioni, esporrò in appresso le particolarità istologiche, sia dell'epidermide, sia del derma, sia degli organi in questo contenuti.

2.° *Taglio in corrispondenza degli ocelli.* Le stesse eminenze papilliformi sorgono sul limite superiore dei tagli, le quali offrono identici caratteri anatomici di forma e volume. Senonchè quivi, circa alla medietà della superficie dei tagli trovansi, alla distanza

di circa 2 mm. fra di loro, due *monticoli* che sporgono maggiormente fra le eminenze stesse, espandendosi in alto, mentre alla loro base si mostrano ristretti e quasi peduncolati. Siffatte produzioni, anch' esse papilliformi, corrispondono esattamente alle stimmate ocellate, sia per la loro sede, sia per la distanza dall'orlo prepuziale, e si rinvengono nei tagli seriali, contenuti nei preparati microscopici che vanno dal *n.° 31 al n.° 35*. Al di là di questi si trovano gli altri tagli, aventi nel loro limite superiore le semplici eminenze papilliformi. Hanno i due *monticoli* presso a poco uguale grandezza nella loro sezione verticale, sebbene il sinistro si mostri alquanto più piccolo del destro: il che corrisponde alla misura sopramentovata degli ocelli. In ognuno di essi si riscontrano 3 o 4 piccoli rialzi crestati, ed altrettanti avvallamenti, i quali corrispondono rispettivamente ad altrettante sottili rughe, di cui risultano le stimmate ocellate stesse. Inoltre è d'uopo rilevare nell' esame microscopico di queste sezioni un avvallamento più spiccato nel centro di ognuno dei *monticoli* formanti gli ocelli, avvallamento che corrisponde alla fossetta descritta nei medesimi. Tale fossetta appare di varia grandezza di mano in mano che si procede nei tagli, finchè scompare, allorchè si va fuori dal centro degli ocelli. Da ultimo fra gli ocelli, corrispondenti ai due *monticoli*, trovansi nell' istmo cutaneo che li congiunge, da 3 a 4 eminenze papilliformi presso a poco uguali a quelle che stanno al di fuori dei *monticoli* stessi, costituenti le rughe ordinarie (Fig. 1ª, 2ª). Questa piccola differenza di numero delle dette eminenze devesi alla loro sede: dappoichè, mentre 4 stanno nel mezzo, 3 invece sono alla periferia degli ocelli.

Passando ora alla descrizione della struttura istologica delle sezioni microscopiche, contenenti le stimmate ocellate, farò rilevare, come dissi più sopra, che l' epidermide, rivestente, tanto le eminenze papilliformi, quanto i due *monticoli*, si diporta presso a poco nella stessa maniera, distendendosi sulle sporgenze ed avvallamenti con varia spessezza. Di tutti gli strati della epidermide quello del Malpighi è il più sviluppato, fornito di zaffi alquanto più grossi, più lunghi e più numerosi in corrispondenza dei *monticoli*, più corti, sottili e scarsi entro le eminenze papilliformi: tutto lo strato malpighiano è costituito da cellule epiteliali piccole, con finissimo protoplasma granuloso, strettamente serrate fra di loro, con nucleo ben evidente e con membrana spinosa, poco visibile anche a forte ingrandimento: in tutte le sezioni meglio si distinguono le cellule dello strato *basale*, aventi forma o cubica, o ovale, e talvolta leggermente acuminata sul derma papillare: il loro protoplasma è assai ricco di pigmento giallo-bruno, ma uniformemente sparso entro le cellule stesse, di guisa che lo strato basale spicca come una sottile striscia bruniccia, tanto sulle eminenze papilliformi, quanto sui *monticoli*. Al contrario le cellule nella parte media degli zaffi più grandi si mostrano rotondeggianti e in queste si scorge alquanto la membrana spinosa, e di mano in mano che si sale verso gli strati superiori le cellule epidermiche prendono forma ovale, o leggermente fusata. Che se si voglia fare riscontro con i zaffi piccoli, sottili, conici delle parti laterali delle eminenze papilliformi, allora si scorge ch' essi risultano, esternamente, di cellule *basali*, ovali, disposte obliquamente, mentre internamente sono fusate e formanti due file parallele all' asse dei zaffi stessi. Non si nota alcun fatto di *diapedesi leucocitaria intraepidermica*, ma sol-

tanto in qualche zaffo malpighiano notasi appena un accenno a *idrope nucleare e perinucleare*.

Sottilissimo è lo strato *granuloso*, costituito di un ordine di elementi cellulari e, solo in qualche punto assai ristretto, da due o tre ordini di cellule, le quali sono piccole, di forma ovale, o a losanga, povere di granuli di cheratoialina, che spiccano soltanto mercè la colorazione con l'ematossilina: mercè tale colorazione esso limita assai bene il corpo di Malpighi, sebbene in qualche piccolo tratto, a seconda dei tagli, viene apparentemente a mancare.

Dello strato *lucido* e del *corneo* non si può avere una netta distinzione; ambedue sono fusi insieme e formano un sottilissimo strato sull'apice delle eminenze papilliformi e dei *monticoli*, laddove mostra una maggiore spessezza nei punti di avvallamento, e quivi d'ordinario appare facilmente distaccabile.

Come si è detto più sopra, il rivestimento epidermico della mucosa prepuziale manca quasi intieramente, essendosi lacerato nell'eseguire l'asportazione del prepuzio; soltanto agli orli laterali del pezzo reciso s'incontra per un piccolo tratto la continuazione del rivestimento epidermico con quello del foglietto esterno. In questo punto il corpo malpighiano si presenta alquanto più spesso, ma privo di zaffi epiteliali, formando soltanto una linea ondulàta sul derma del foglietto interno. Quivi le cellule malpighiane sono alquanto più grandi e più distinte nel loro protoplasma granuloso: senonchè, quelle dello strato *basale* si mostrano prive di pigmento. Del resto il corpo di Malpighi è ricoperto da un sottilissimo strato di cellule piatte, facili allo sfaldamento.

Derma. Tanto nelle sezioni delle eminenze papilliformi, quanto in quelle dei *monticoli* presenta le stesse particolarità istologiche, le quali, pur essendo costanti in ambedue queste rilevatezze, variano però, sia nella parte propria del foglietto esterno, sia in quella del foglietto interno del prepuzio.

Nella parte dermica del foglietto esterno il connettivo è costituito da fasci sottili e lassi, che salgono in alto e decorrono quasi in direzione verticale, tanto nelle eminenze papilliformi, quanto nei *monticoli*, seguiti sempre dalle fibre elastiche. Fissando l'osservazione sopra una delle dette eminenze papilliformi, si scorge assai bene che i fasci connettivali, dopo avere fatto un percorso in maniera arciforme entro le medesime, discendono in basso, disponendosi quasi orizzontalmente per costituire il derma superficiale e subpapillare del foglietto esterno. Ora la stessa disposizione del connettivo dermico si nota ancora nei due *monticoli*, i quali riguardati nella loro costituzione anatomica non sarebbero altro che eminenze papilliformi composte. Merita però particolare attenzione la trama elastica, la quale spicca assai bene mercè la colorazione bleu con la *vittorielina*, che ha il pregio di metterne in evidenza anche le più sottili fibrille, le quali, come si è detto, seguono in parte la disposizione arciforme delle fibre connettive, sia dentro le eminenze papilliformi, sia entro i *monticoli*, ove si spingono sull'apice delle medesime e fino a contatto dell'epidermide sovrastante. Quivi esse si mostrano sottilissime, e mentre alcune si fanno ondulate e spiraliformi, seguendo i fasci connettivali del derma, altre e in maggior numero li circondano in forma di finissima rete. Di questa nei

tagli microscopici così colorati si scorgono assai nettamente le fibrille sezionate trasversalmente, le quali fanno risalto sulle altre nella spessezza delle eminenze e dei *monticoli*. Ma di mano in mano che le sottili fibre elastiche discendono in basso nello strato sottostante alle eminenze papilliformi e ai *monticoli*, diminuiscono di numero, si ingrossano gradatamente, formando una rete a maglie alquanto più larghe attorno ai fasci connettivi dermici, e arrivando così al limite del foglietto interno.

Analoga disposizione mostra la ricca *trama vasale*, tanto nel suo ascendere che discendere nel derma delle eminenze papilliformi e dei *monticoli*, e in questo suo percorso mantiene il tipo normale della circolazione corio-papillare. La ricchezza dei vasi è messa assai bene in rilievo dalla colorazione della *vittorielina*, che tinge intensamente gli endoteli vasali, disegnando in maniera ben distinta tutto l' andamento dei capillari nel derma superficiale del foglietto esterno: infatti questi formano anse tanto semplici, quanto composte, che salgono entro le eminenze papilliformi ed entro i due *monticoli*, arrivando fino al loro apice; da qui, ripiegandosi, discendono per formare una bella rete a maglie di varia grandezza, nel derma superficiale del foglietto esterno del prepuzio, e continuandosi in basso con la circolazione profonda del foglietto interno, si fanno più grandi, acquistando alcuni una sottile parete avventiziale nella zona intermedia ai due foglietti, ed alcuni arricchendosi delle altre tuniche, come si dirà in appresso.

Foglietto interno. I fasci connettivali insieme col tessuto elastico, discesi nella parte profonda del derma del foglietto esterno, si continuano con quelli del foglietto interno, tenendo d' ordinario un decorso orizzontale fino a pervenire al disotto dell' epitelio della mucosa prepuziale. E qui è da rilevare che il tessuto elastico, mentre si fa più scarso, le sue fibre addivengono più grosse e robuste nella parte media (ossia fra i due foglietti) ed unite ai fasci connettivali, si approfondano, disponendosi in maniera orizzontale. A questo punto però tornano ad assottigliarsi nel limite inferiore del foglietto interno, ove si dispongono in una linea ondulata. Mancando però il rivestimento epiteliale del foglietto interno (laceratosi durante l' atto operativo) non possiamo determinare il limite esatto fra il derma e l' epidermide della mucosa prepuziale; soltanto possiamo dedurre la sua disposizione ondulata dai resti degli orli laterali del pezzo estirpato, essendo questi tuttora integri.

Ma ciò che fa distinguere il foglietto interno è la presenza in esso del tessuto *muscolare liscio*, che si inizia sul limite inferiore del derma del foglietto esterno, corrispondente poco sopra alla medietà della sezione microscopica; questo, se non forma una membrana tutta continua, è però costituito da tanti fascetti nastriformi, ravvicinati fra di loro, gli uni in sezione trasversa e obliqua, gli altri in sezione longitudinale, nei quali assai spiccate sono le fibrocellule muscolari: hanno essi varia lunghezza, grossezza e disposizione, e risiedono orizzontalmente od obliquamente tra i fasci connettivali del derma, connettendosi intimamente alla trama elastica: sono assai numerosi nella parte media corrispondente alla unione dei due foglietti, si continuano nel derma del foglietto interno, e vanno a terminare quasi al limite dello strato sottomucoso di questo.

Come si è detto più sopra, i vasi, formanti la circolazione del piano dermico del foglietto esterno, discendendo in basso, si continuano con quelli del derma del foglietto interno, quivi si ingrossano, e quivi, come si è fatto rilevare più sopra, troviamo, tanto le arteriole, quanto le venule, quasi sempre ravvicinate fra di loro. In quasi tutti i tagli microscopici assai sviluppate sono le arteriole, le quali nella loro sezione trasversa si mostrano rotondeggianti, fornite di un lume piuttosto ristretto, di una media molto spessa e di una avventizia ben distinta: ma soprattutto in esse risaltano l' elastica, tanto interna, quanto esterna, per la colorazione alla *vittorielina*. Al contrario le venule si mostrano più ampie, schiacciate, provviste di pareti più sottili. Inoltre nel derma sottomucoso del foglietto interno si rinvengono sezioni trasverse ed oblique di capillari, dei quali però non si può determinare la loro terminazione, sempre per la mancanza del rivestimento epidermico della mucosa prepuziale, e del limite dermico della medesima.

Accennerò ancora ad un reperto, non tanto frequente, nella parte profonda del foglietto interno, riguardante la presenza in alcuni tagli di qualche *corpuscolo pacinico*, che ha sede costante vicino ad un gruppo di vasi, e d' ordinario contiguo ad un' arteriola assai bene sviluppata: anzi in un taglio se ne rinvennero due, ravvicinati fra di loro e circondati da una membrana unica; si presentano essi in sezione trasversa, mostrando assai nettamente gli spazi *intracapsulari* e nel centro la *clava* fornita di una, o anche di due fibre nervose (Fig. 3ª).

Dei follicoli pilo-sebacei assai scarso è il numero, ma se ne trovano in quasi tutti i tagli eseguiti nel tratto anteriore agli ocelli, e mai in corrispondenza della zona di questi: risiedono tutti nel foglietto esterno, e sempre verso le estremità laterali delle sezioni microscopiche, corrispondenti agli orli del prepuzio, ove se ne scorgono, ora uno, ora due per lato. Di questi la ghiandola sebacea è costituita da due, da tre, o anche da più acini, piccoli, rotondeggianti e ovali, o ravvicinati, o contigui, nei quali spiccano cellule epiteliali piuttosto grandi, rotondeggianti, o poligonali, fornite di un protoplasma chiaro, e di un nucleo rotondo e ben distinto per l' intensa colorazione. Non mostrano ancora alcun accenno a funzione secretiva, essendo perfettamente integre in tutto l' acino. Non in tutti i follicoli si incontra il pelo, e, dove questo si rinviene, notasi sotto forma di sottile peluria entro il zaffo pilifero, che d' ordinario si mostra in sezione trasversa, o obliqua e raramente in sezione verticale, avente il suo sbocco alla superficie libera dell' epidermide.

Delle ghiandole sudorifere non si rinvenne alcun esemplare in tutti i singoli tagli attentamente esaminati.

Pertanto in base all' esame istologico risultano chiaramente le differenze di struttura nei due foglietti del prepuzio, delle quali però c' interessa qui di rilevarne alcune, che più da vicino possono entrare nella interpretazione delle stimmate ocellate:

A) Nel foglietto *esterno*, contenente le rughe e gli ocelli, prevale la *trama elastica*, che riccamente si distribuisce nelle *eminenze papilliformi* e nei due *monticoli*, formanti le stimmate ocellate, e di poi si estende nello strato dermico sottostante. Tale

ricchezza di tessuto elastico e la speciale sua disposizione attorno ai fasci connettivali dermici ci fanno agevolmente comprendere la funzione di retrazione che si deve svolgere nello strato dermo-epidermico, formante il foglietto esterno.

B) Nel foglietto *interno*, mentre diminuisce la trama *elastica*, quivi prende posto il tessuto *muscolare liscio* con i suoi numerosi fascetti, aventi varia disposizione e direzione tra le fibre connettivali del derma e, in pari tempo, rapporti intimi con le fibre elastiche del foglietto interno: questo strato *elastico-muscolare* rappresenta la continuazione del *dartos*, di cui è fornita la pelle dei genitali.

Ma non ostante le ricerche microscopiche sopraesposte, che (data la difficoltà di ottenere la biopsia) potemmo eseguire in questo solo caso, pure non ci è dato di trarre direttamente da esse conclusioni recise intorno alla *teratogenesi* delle stimmate ocellate. Possiamo soltanto proporci sotto forma di quesiti lo studio di alcune questioni, riguardanti lo sviluppo di questa singolare anomalia, e rispondere singolarmente alle medesime, con quanto ci è dato di ricavare dai fatti istologici raccolti fin qui.

a) Come possono per ora rappresentarsi le stimmate ocellate sotto il rispetto morfologico?

b) Quale valore può avere la struttura dei foglietti prepuziali nella genesi delle stimmate ocellate?

c) Se le condizioni istologiche dei foglietti prepuziali non fossero sufficienti a spiegare la genesi delle stimmate ocellate, quali altri fattori potrebbero essere invocati a favore della medesima.

1.° Innanzi tutto, partendo dai risultati anatomo-istologici, possiamo riassumere sotto una formula concisa il concetto morfologico delle « *stigmata ocellata penis* » affermando che queste, nella loro sezione verticale, ci si rappresentano come due *produzioni papilliformi composte*, in forma di due *monticoli* con base ristretta e con sommità espansa e crestata, emergenti al di sopra di tutte le altre rilevatezze papilliformi *semplici*, costituite dall'epidermide e dal derma superficiale *del foglietto esterno del prepuzio*: o in altri termini, le « *stigmata ocellata penis* » possiamo figurarcele come due produzioni ipergenetiche delle rughe prepuziali, sviluppatesi in due punti distinti, d'ordinario in corrispondenza di una linea orizzontale sulla faccia superiore del prepuzio, aventi però una direzione diversa da quella delle altre rughe, sia anteriori che posteriori: dappoichè, mentre queste sono ondulate e in direzione trasversa, quelle invece sono circolari e concentriche. Siffatta direzione diversa deve tenere ad una origine delle stimmate ocellate differente da quella delle rughe.

2.° Ma a spiegare la diversità di direzione e di conformazione delle rughe, costituenti le stimmate ocellate, dalle altre rughe, è sufficiente la conoscenza della struttura istologica del foglietto esterno del prepuzio? A dir vero, se noi ci facciamo a studiare le particolarità istologiche sovraesposte troviamo che, tanto nelle rilevatezze papilliformi, quanto nei *monticoli* (ipergenesi delle rughe prepuziali) abbonda la trama elastica: la quale è costituita da sottilissime fibrille, rivestenti i fasci connettivali, anch'essi assai sottili, fibrille salienti in maniera arciforme entro le eminenze ed i *monticoli*, e appresso

discendenti da questi, si dispongono in direzione orizzontale, insieme ai fasci connettivali stessi per formare il derma del foglietto esterno.

A questa ricchezza di tessuto elastico, di cui è dotato il foglietto esterno, devesi certamente il meccanismo di formazione delle rughe nella faccia superiore presso l'estremità del prepuzio, laddove per siffatto meccanismo non si può invocare l'intervento dei fascetti muscolari lisci, che si iniziano al di sotto della zona elastica del foglietto esterno.

Senonchè, come feci già rilevare nella mia prima memoria, noi non possiamo col solo meccanismo di retrazione del tessuto elastico spiegare la formazione delle stimmate ocellate in mezzo alle altre rughe prepuziali. Non basta aver ammesso che gli ocelli siano il risultato della *ipergenesi* delle rughe prepuziali: dappoichè, riguardando noi la posizione diversa che hanno le rughe degli ocelli (*circolari* e *concentriche*) e quelle al di fuori dei medesimi (*trasverse* e *ondulate*) veniamo nel convincimento che il meccanismo di sviluppo deve essere ben differente.

Dobbiamo pertanto concludere, che col solo meccanismo di retrazione, operato dal tessuto elastico, avente questo uniforme disposizione, tanto nelle eminenze papilliformi, quanto nei monticoli (come ho potuto riscontrare in tutti i tagli microscopici), noi, mentre possiamo spiegarci la disposizione delle rughe prepuziali in direzione trasversa all' asse del pene, non possiamo intendere lo sviluppo circolare e in giri concentrici delle rughe stesse per la formazione degli ocelli. In pari tempo, trovandosi il tessuto muscolare liscio quasi interamente fuori dell'ambito del foglietto esterno del prepuzio, è d'uopo ammettere che anche questo non possa esercitare un'azione diretta sulla formazione, sia delle rughe, sia delle stimmate ocellate.

3.° Se la formazione degli ocelli non trova una spiegazione adeguata nella loro struttura, o, per dir meglio, nelle particolarità istologiche dei due foglietti prepuziali, è d'uopo vedere quali altri fattori possono operare direttamente sul meccanismo di sviluppo di questa anomalia ocellata.

Già feci rilevare (*1.ª Mem. cit.*), come la teratogenesi delle stimmate ocellate non possa essere determinata in base a quanto noi conosciamo intorno allo sviluppo normale del prepuzio e del ghiande. Possiamo soltanto stabilire, come fatto indiscutibile, che l'epitelio della faccia interna della lamina prepuziale, finchè rimane intimamente saldato a quello della superficie balanica del ghiande rudimentale, anche il cappuccio cutaneo rimane teso e perfettamente liscio. Ma, non appena avvenuta la fusione delle cellule dello strato medio dell'epitelio balano-prepuziale e formatasi la rima del prepuzio, allora questo incomincia a presentare sottili pieghe circolari, e quindi si allunga spingendosi al di là dell'apice del ghiande. Che se talvolta avvenga la persistenza delle sinechie balano-prepuziali, allora anche dopo la nascita rimane il prepuzio teso sul ghiande stesso, impedendo così che si formino le rugosità della superficie esterna prepuziale.

È d'uopo però rilevare che in tali condizioni non si sviluppano, nè le stimmate ocellate e nemmeno le rughe profonde che l'accompagnano.

Si richiedono adunque altri fattori nello sviluppo di questa produzione ocellata. Or bene il fatto culminante, che si riscontra in essa, è la concomitanza di altre anomalie;

donde io potei stabilire, come concetto fondamentale, che le rughe delle stimmate ocellate rappresentano una formazione *secondaria*, per modo che hanno bisogno per il loro sviluppo della precedenza, e concomitanza di altre anomalie.

Ciò premesso, sarebbe necessario per uno studio teratogenetico di seguire nel feto passo passo con ricerche microscopiche la formazione delle stimmate ocellate in correlazione con le dette anomalie. Ma per tale studio troppe sono le difficoltà che s'incontrano dal più diligente ricercatore. E se non tutte le anomalie hanno uguale importanza teratogenetica per le stimmate ocellate, due di esse però mostrano di avere una influenza diretta sullo sviluppo delle medesime. E queste, come dissi altra volta, sono: 1°) la *ipospadia balanica*, 2°) la *postioschisis*.

E oggidì, dopo le ricerche istologiche sovraesposte, la morfogenesi delle stimmate ocellate trova soltanto il suo fondamento su queste due anomalie, che possono considerarsi come fattori principali della medesima. Infatti, venendo quivi a mancare la continuità del sacco prepuziale, viene anche a perdersi quella uniforme e costante tensione della rete elastica e del tessuto muscolare liscio dei due foglietti prepuziali, per modo che la pelle del prepuzio va soggetta necessariamente a flessione e a retrazione: donde la formazione delle rughe prepuziali.

Ma per la morfogenesi delle stimmate ocellate rimarrebbe sempre a dimostrare che per effetto della *postioschisis* la retrazione della pelle del prepuzio si facesse in una direzione diversa da quella delle rughe trasversali: in altri termini, occorrerebbe dimostrare che il tessuto elastico in due punti distinti della faccia superiore del prepuzio avesse una disposizione diversa da quella sopradescritta, in guisa tale da dare, come risultante, rughe concentriche, o vorticose, siccome avviene nel sistema delle *linee a vortice* di Eischricht e Voigt; ma tale reperto istologico non mi fu dato di dimostrare con le ricerche sovraesposte. È d'uopo pertanto attendere che una fortunata occasione favorisca l'osservatore per ripetere queste indagini sopra qualche feto che offrisse l'inizio di sviluppo delle stimmate ocellate in correlazione con l'*ipospadia* e *postioschisis*.

Fig. 1¹

Fig. 2¹

Fig. 3¹

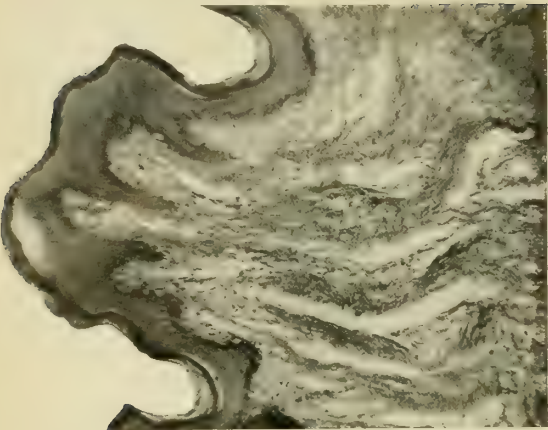
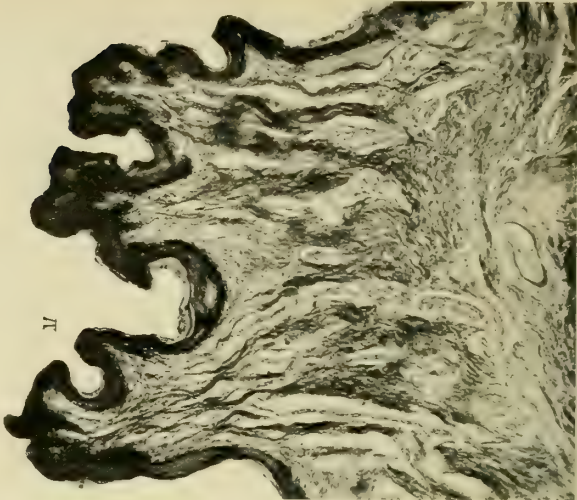
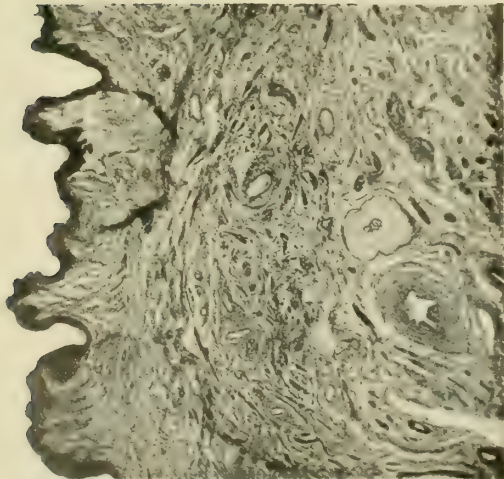
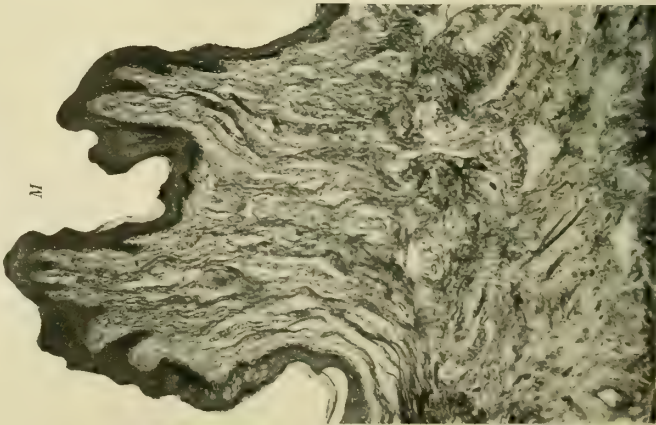
Fig. 4¹

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

Fig. 1ª — Microfotografia a piccolo ingrandimento (Oc. 3, Ob. 2, Reichert) di un taglio verticale del prepuzio nella zona corrispondente alle *stigmate ocellate*
m m) monticoli corrispondenti agli ocelli.
e e) eminenze papilliformi interposte agli ocelli.

Fig. 2ª — Lo stesso taglio a un ingrandimento più forte (Oc. 3, Ob. 5, Reichert).
M M) Monticoli corrispondenti agli ocelli.
E E) Eminenze papilliformi interposte agli ocelli.

Fig. 3ª — Microfotografia (Oc. 3, Ob. 2, Reichert) di un taglio verticale del prepuzio nella zona anteriore agli ocelli, ove spiccano nella parte profonda del foglietto interno piccoli vasi arteriosi e venosi e vicino ad essi un *corpuscolo pacinico* in sezione trasversa.

Fig. 4ª - Microfotografia (Oc. 3, Ob. 6, Reichert) di un taglio verticale in corrispondenza della zona degli ocelli, ove si scorgono le sottili fibrille della trama elastica attorno ai fasci connettivali delle eminenze papilliformi.

LE PIANTE DI LEONARDO DA VINCI
NEI CODICI DELLA BIBLIOTECA REALE DEL CASTELLO DI WINDSOR

PARTE PRIMA

MEMORIA

DEL

PROF. ANTONIO BALDACCI

letta nella Sessione del 27 Maggio 1923

Negli studi miei precedenti, io ho portato già in pubblico una messe notevole di materiale botanico Leonardesco, ma, finora, i riferimenti per i disegni apparvero soltanto a quando a quando, come vennero incontrati, spigolando sui Codici conservati a Parigi e a Milano [1]. Qui riporto la classificazione di una parte dei disegni delle piante esistenti a Windsor con le osservazioni che essi mi hanno suggerito. Quando potrò recarmi a Windsor, per corrispondere anche all'invito ricevuto dal Direttore della Biblioteca di quel Castello Reale, l'Hon. I. W. Fortescue, potrò probabilmente completare questo studio, che ora si risolve con l'esame del solo materiale pubblicato in fac-simile dal Rouveyre [2] senza una sola osservazione.

Le carte di Leonardo conservate a Windsor con disegni di piante sono state in parte raccolte in corpo disordinato dal suddetto editore francese, il quale valendosi delle negative e fotografie del Sabachnikoff, ha potuto mettere insieme un volume in-folio, tentando di continuare rozzamente l'opera grandiosa, concepita e iniziata dal nostro Piumati.

I manoscritti di Windsor si cominciarono a pubblicare dal Rouveyre nel 1898 (Anatomia *A*) in seguito al permesso speciale concesso a T. Sabachnikoff e a G. Piumati dalla Regina d'Inghilterra. La pubblicazione continuò poi con Roux e Viarengo (Anatomia *B*) nel 1901, mentre il Rouveyre, in seguito a noti incidenti spiacevoli, si addossò il seguito dell'opera per conto proprio.

In confronto a quelli di altre materie, i disegni che trattano di vegetali non sono molto numerosi a Windsor, ma rappresentano sempre un discreto materiale, scientificamente importantissimo, che si potrà classificare per categorie in alberi, erbe, foglie, fiori,

---

(1) A. Baldacci: La Botanica di Leonardo da Vinci desunta dai manoscritti della Biblioteca dell'Istituto di Francia, in « Memorie della R. Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna », Serie VII, T. II, 1915. — Idem: La Botanica nel Codice Atlantico di Leonardo da Vinci, in Ibidem, Serie VII, T. III, 1916.

(2) Léonard de Vinci: Croquis et Dessins de Botanique. Arbres, Feuilles, Fleurs, Fruits, Herbes. Feuillets inédits, reproduits d'après les originaux conservées à la Bibliothèque du Château de Windsor; 17 f. s. — Paris, E. Rouveyre, Editeur, 1901.

frutti. « Tout le trésor de la collection léonardienne de Windsor Castle consiste dans des feuilles qui, à l'origine, formaient des livres particuliers, mais elles ont été détachées et dispersées avec le temps, et bien avant de parvenir à la Bibliothèque Royale. Nous tâchons de reconstituer, autant qu'il est possible, les livres originaux au moyen de ces feuilles.

« La sélection des feuilles, qui formaient un tout à l'origine, à l'aide de plusieurs indications matérielles, telles que les dimensions, le papier, l'encre, la teinte, l'écriture, les taches, la rencontre des marques de couture, ne presente pas de bien grandes difficultés; mais ce qui est souvent impossible, c'est d'établir positivement l'ordre des feuillets, soit parce qu'il en manque plusieurs, soit par la discontinuité des arguments et pour l'absence de numeration [1] ».

Indubbiamente, la quantità e la bontà dei disegni di piante dei Codici di Windsor non sono superate da qualsiasi altra collezione rimastaci di Leonardo. Quei disegni facevano parte di un volume Leoni che venne sciolto e i cui fogli furono in gran parte numerati progressivamente. A Windsor si conservà la copertina del volume.

Non mai, come nei Codici Reali inglesi, Leonardo dimostra che non disegna le piante a solo scopo artistico di decorazione dei suoi dipinti, ma vuole esprimere la passione, innata in lui, per riprodurre vegetali e le parti di loro più appariscenti, come l'occhio e la mente gli suggerivano. Non si discute se Leonardo si andava allora preparando o si fosse già preparato per fissare i fondamenti della botanica; certo è che egli « sentiva » questa scienza verso la quale si predisponeva con ogni amore, guidato dalla forza arcana che le piante gli infondevano, e raccogliendo materiale e osservazioni innumerevoli per ordinarle, poi, come intendeva di fare anche di tutto quanto riguardava gli altri rami del sapere umano di cui si occupava. Il fatto è questo, che egli osservava e sceglieva in natura per assicurare sulla carta, con la penna o col fumo, le piante attraenti o no: tutto egli ritraeva dal naturale, e più volontieri in piena campagna, meglio che in casa, e preferendo anche soggetti non sempre artisticamente belli, ma degni di attenzione per particolari caratteri loro che a lui interessavano. Io ripeto ancora la convinzione che Leonardo abbia formato erbari.

In generale la flora leonardesca è quella dei colli e delle pianure ad essi sottostanti. Forse è possibile che in qualche caso molto raro si sia valso anche di materiale apenninico o delle Alpi, ma non mai delle regioni più elevate.

Beninteso, Leonardo non poteva avere l'occhio così esercitato e perfezionato da afferrare tutte le specie di un dato appezzamento di terreno e per conseguenza non deve recare meraviglia se egli « non vede » le piante di piccole dimensioni e quelle con fiori minimi e le altre di vita effimera, e via dicendo. Egli non ha idea delle piante inferiori e delle crittogame vascolari: il suo istinto lo porta soltanto alle piante superiori, « che fanno fiori », ed è in pochi casi che nota erbe non fiorite. Ama molto gli alberi e li

[1] G. Piumati: Introduzione a « I manoscritti di L. da V. » della R. Biblioteca di Windsor, pag. 11; Torino, 1901.

studia nel tronco e nelle chiome tanto in servigio dell' arte quanto della scienza. Leonardo è un precursore e ignora la lettura profonda del libro imponente della flora, appena appena riuscendo a comprenderne i misteri, per la cui penetrazione si serve delle specie che erano entrate nel dominio pubblico [1] e di quelle altre che l' occhio suo andava a mano a mano scegliendo come più adatte alle sue interpretazioni artistiche o scientifiche. I Codici di Windsor sono molto istruttivi sotto questo aspetto; i disegni colà conservati mostrano specie acquatiche e palustri che non hanno alcun rapporto con la decorazione ed evidentemente vennero scelte da Leonardo per scopo diverso e infatti esse non sono degne di attenzione che per il loro abito, assai diverso dal comune, come diverso è l' ambiente nel quale vivono.

I manoscritti di Leonardo che si trovano a Windsor sono descritti diversamente dai diversi autori [2] ed è da augurarsi che il prezioso materiale colà conservato possa presto venir messo a disposizione degli studiosi. Ciò che riguarda la botanica costituisce un vero Atlante.

Non vi è bisognò di ricorrere ai biografi e agli studiosi in generale per comprendere l' ammirazione che i contemporanei di Leonardo ebbero per la finezza e il sentimento con cui egli riprodusse le piante e i loro organi. I disegni di Windsor sono un capolavoro. Un botanico di professione, un morfologo fra i più rigorosi dei nostri giorni si può fermare ad esaminare i disegni fatti con tanta magistrale perfezione per vedere in essi la precisione scientifica atta a confermare che Leonardo era osservatore insuperabile. Il suo occhio e la sua mente, sebbene non potessero « leggere » quanto un botanico « leggerebbe » oggi con tanta esperienza a sua disposizione, vedono negli abissi del mistero e ne traggono alla luce ricchezze inestimabili per le quali Leonardo viene giustamente collocato tra i sommi.

L'Atlante di Windsor può considerarsi un atlante di botanica nel vero senso della parola. Alcune delle piante sono, infatti, così perfettamente ritratte che potrebbero figurare in un atlante della scuola più moderna e vi starebbero a dimostrare la valentia del più perfetto disegnatore di piante. In questa raccolta di disegni non solo vi è la mano perfetta guidata dall' occhio sicuro dell' artista, ma si rivela il botanico provetto come dimostra la classificazione del *Scirpus* e del *Cyperus*. Il Malaguzzi ha ben ragione quando scrive: « Certi suoi disegni (di Leonardo) di botanica sembrano riproduzioni di esemplari di un erbario tanto sono freschi e oggettivi. L' uomo di studio qui si afferma e trionfa [3] ». Di questi disegni così parlanti e vigorosi non si ha esempio che nel secolo scorso; quindi, Leonardo è stato un precursore anche in ciò di tre secoli e più.

L' artista è lussureggiante; lo scienziato è profondo. Questi disegni di erbe, di fiori e di alberi sono circonfusi da un' atmosfera calda che riempie di ammirazione l' osser-

---

[1] F. Malaguzzi Valeri: La Corte di Lodovico il Moro; cfr. p. es. la fig. a pag. 608, impropriamente denominata dall'A. « fiori di campo », mentre trattasi di viole e fiori di giardino doppi, bellissimi.

[2] G. Uzielli: Ricerche intorno a L. da V., Serie II, pag. 317, 1884. — G. B. De Toni: Le piante e gli animali in L. da V. Bologna, 1922.

[3] F. Malaguzzi-Valeri: Bramante e Leonardo da Vinci, pag. 614. Milano, 1915.

vatore alla distanza di quattro secoli e più. Gli alberi e i fiori hanno quella forma esatta, scientificamente precisa che rivelano la conoscenza botanica di chi li raffigura e li accarezza colla penna. Sono delicati disegni di piante di ogni qualità e di fiori di campo e di stagno, dalle più inermi e più appartate alle più armate, dalle meno appariscenti e più volgari alle meno gentili: Leonardo non si arresta ai sentimenti e non batte il tono con le simpatie e non differenzia gli strumenti della scienza, ma tutti li accoglie e osserva e misura per ricavarne pazientemente le leggi regolatrici della vita o portarli col pennello nei suoi quadri.

LE PIANTE DELL' ATLANTE

Foglio I. *Ulmus* sp. — L. dimostra di aver lungamente studiato l' olmo, di cui ci ha lasciato anche una descrizione (cfr. Mss. di L. da V. della Biblioteca dell' Istituto di Francia, G, f. 27 r., f. 36 r.). Il testo che accompagna la figura è il seguente: Quella parte dell' albero che chanpegia | di uerso lonbra ettutta dun cholore e do | ve li alberi overo rami so piu spe | si ivi epiu scuro perche li mancho | si stanpissce laria ma dove li ra | mi canpegiano sopra altri ra | mi qui vi le parte luminose | si mostra piu chiari e le foglie | lus...*tre* (1) per lo sole chellalumina.

F. II. La figura rappresenta un gruppo di alberi di alto fusto che sembrano essere di olmo o di faggio. Essi hanno il portamento dell' olmo, ma siccome questi alberi non si vedono che raramente consociati, non è da escludersi che L. abbia voluto raffigurare il faggio. Quest' albero, quando si trova alla periferia della faggeta — com' è il caso di quello di destra della figura, il quale è il più finito — può sviluppare normalmente rami anche in basso. Veramente, L. non sembra aver studiato il faggio, ma può averlo visto, come qui, sull'Apennino. Comunque, anche l' olmo, tanto più quando sia allo stato selvatico o abbandonato, mette regolarmente virgulti, come sarebbe nel caso della figura suddetta.

F. III. Studio di tronco da riferirsi forse al *Ficus carica* var. *caprifica*.

F. IV. *a)* In alto: un albero di *Ficus*? *b)* Al centro: tre rosette fogliari; la 1ª e la 3ª corrispondono a un' unica specie e sono probabilmente di una *Crepis*, mentre la 2ª potrebbe essere forse di una *Campanula*; *c)* In basso: foglie di una Monocotiledone indeterminabile.

F. V. Il De Toni (Le piante e gli animali in L. da V., pag. 19) ritiene che questo disegno (un vero gioiello) rappresenti un « cespuglio di leguminose », mentre io credo trattarsi di due *Alnus glutinosa* o *A. incana* per la ramificazione caratteristica di queste

(1) Nell' ultima riga dopo *lus* c'è una macchiolina d'inchiostro. Il compimento della parola in *lustre* è una congettura.

specie, che quando si trovano lungo un corso d'acqua, sono più frondose nella parte opposta alla corrente (oltre a essere ramificate notevolmente fin dalla base e con i rami inferiori anche più lunghi dei medi e di quelli superiori e inseriti quasi ad angolo retto sul tronco irregolarmente grosso), come sempre si osserva lungo il letto dei nostri fiumi. Fedele alla regola da lui fissata sulla ramificazione (« La parte meridionale delle piante mostra maggior vigore e gioventù che le settentrionali. Li circuli delli rami segati mostrano il numero delli suoi anni e quali furono più umidi e più secchi secondo la la maggiore o minore loro grossezza. E così mostrano gli aspetti del mondo dov' essi erano volti, perchè più grossi sono a settentrione che a meridio, e così il centro dell' albero per tal causa è più prossimo alla scorza sua meridionale che non alla settentrionale »: Trattato della pittura, 1817, pag. 396) ha disegnato questi ontani che sembrano essere stati quelli a provocare il pensiero dell' artista.

F. VI. *Rubus fruticosus*; tre rami sterili.

F. VII. *Genista tinctoria*; rametto in fiore e frutto. Ramo di *Quercus pedunculata*. Questi due disegni sono perfettissimi.

F. VIII. A destra un ramo fiorifero di *Anemone nemorosa* a 6 petali e poi una foglia; a sinistra un ramo in fiore di *Caltha palustris*. Ha voluto L., mettendo vicine queste due Ranunculacee, fare dei raffronti di parentela desumendoli specialmente dalla poliandria? L' artista ha grande maestria e precisione nel disegno delle foglie di queste piante; non sono trascurate le più minute particolarità delle nervature e delle dentature marginali.

F. IX. Questo è il foglio più ricco dell'Atlante. La parte superiore venne evidentemente disegnata in primavera. Essa consta: *a)* di un magnifico esemplare esuberante di *Ornithogalum umbellatum* in perfetta fioritura e ritratto sul terreno e perciò raffigurato senza bulbo; *b)* di un esemplare (a sinistra) di *Ranunculus bulbosus* (*R. repens* secondo De Toni l. c. pag. 18) similmente disegnato sul terreno e perciò senza radice e di due fiori a sei petali con foglie (a destra) di *Anemone nemorosa* (questa specie, com' è noto, ha frequentemente anche un numero maggiore di petali). In basso alcuni frammenti (un ramo fiorifero e alcune parti) di un' *Euphorbia* vicina all' *E. platyphylla* L., evidentemente disegnati nell' estate per mettere specialmente in evidenza l' apparato riproduttore di queste specie.

F. X. *Typha latifolia*. Raffigurando piante di stazioni umide, palustri o inondate e come questa, non adatte alla decorazione, L. dimostra, contrariamente alle pretese dei suoi critici, di non voler sempre fissare materiale a scopo artistico, ma pure a titolo di studio e di osservazione scientifica.

F. XI. *Scirpus lacustris* e *Cyperus Monti* (cfr. O. Mattirolo: Il Mariscus elatus Vahl, pag. 28 e F. Malaguzzi Valeri: La Corte di Lodovico il Moro, Bramante e L. da V., fig. 676). Accanto alla figura del *Scirpus* si legge: « Questossto e ilfiore della 4ª sorte delgi | uncho ete cquel chettiene il principato della | loro alteça la quale eccie

de la lungheza di 3 in 4 b. ella grosseza duno djto nella | nel suo nasscimento e de di pulita essempli | cie retondita de di bello cholore verde delli | sua fiori participano di colore leonjno | e quessto tale giuncho nasscje ne paduli | elli picholi fiori che nescino fori della sua semen | za sono gialli ». Per il *Cyperus,* L. scrive: « Questo e ilfiore della 3ª sorte overo spe | tie di giunchi ella sua alteza e circha | uno b emezo ella sua grosseza he | uno terzo dj djto malla detta grossezza è trianghulare cone qualj angho | li e ilcholore del giuncho e de fiori essi | mile al giuncho di sopra ». Anche con queste due piante L. dimostra di avere la percezione della loro affinità e quindi di sentire la virtù del classificatore.

F. XII. *Aquilegia vulgaris.* Studi vari del fiore per mostrare specialmenle la fattura degli speroni florali e il loro comportamento in rapporto al peduncolo e alla sua inserzione. Brattea florale. Queste particolarità servirebbero da sole a mostrare quale era la precisione scientifica di L. nel disegnare le piante.

F. XIII. *Coix Lachryma.*

F. XIV. *Rubus ulmifolius.*

F. XV. *Pyrus (Sorbus) torminalis.*

F. XVI. *Sparganium ramosum.*

F. XVII. Il De Toni (l. c. pag. 20) riferisce questo disegno al *Rubus idaeus,* mentre a me sembra soltanto una delle forme comuni del *R. ulmifolius.*

SUL PROBLEMA ISOPERIMETRICO CON UN PUNTO TERMINALE MOBILE

NOTA

DEL

PROF. LEONIDA TONELLI

letta nella Sessione del 28 Maggio 1923

Siano

$$\mathfrak{I}_{\mathcal{C}} \equiv \int_{\mathcal{C}} F(x, y, x', y')ds \quad \text{e} \quad \mathfrak{F}_{\mathcal{C}} \equiv \int_{\mathcal{C}} G(x, y, x' y')ds$$

due integrali curvilinei, tali che le funzioni F e G soddisfino alle condizioni che solitamente si pongono per esse nel Calcolo delle Variazioni, e si vogliano stabilire le condizioni sufficienti affinchè una data curva $\mathcal{C}_0$ dia il numero relativo di $\mathfrak{I}_{\mathcal{C}}$, fra tutte le curve piane, continue e rettificabili, $\mathcal{C}$, che hanno il primo punto terminale mobile su una data curva $\mathfrak{T}$, ed il secondo fisso in un dato punto P_2, e che, di più, soddisfano alla condizione $\mathfrak{F}_{\mathcal{C}} = \overline{\mathfrak{F}}$, ove $\overline{\mathfrak{F}}$ è un numero dato. Per ottenere le condizioni indicate, A. Kneser (*Lehrbuch der Variationsrechnung*, Cap. IV) costruì, intorno alla curva $\mathcal{C}_0$, un *campo isoperimetrico* — analogo a quello che aveva già dato Weierstrass, per il caso del corrispondente problema con ambedue i punti terminali fissi — ottenuto con le estremali, relative all' integrale della funzione $F + \lambda G$, uscenti, trasversalmente alla $\mathfrak{T}$, dai punti di questa curva prossimi al primo punto terminale P_1 della $\mathcal{C}_0$.

Per altro — come del resto avvertì lo stesso Kneser [1] — la costruzione di questo campo non conduce, in generale, a stabilire le condizioni sufficienti volute; essa permette di risolvere la questione soltanto in casi molto particolari.

Scopo della presente Nota è di mostrare come, unendo, alla costruzione fatta dallo Kneser, un' altra costruzione assai semplice, si possa risolvere la questione, più sopra indicata, nella sua completa generalità.

1. — Si tratta di dimostrare che:

Se $\mathcal{C}_0$ è una curva, a tangente variabile in modo continuo, aperta e priva di punti multipli, tutta interna al campo in cui sono definite le funzioni F e G, e se:

a) esiste un numero λ_0, tale che la $\mathcal{C}_0$ sia un' estremale relativa all' integrale della funzione $F + \lambda_0 G$, e soddisfi ovunque alla corrispondente condizione di Legendre, in senso stretto;

---

[1] Vedi anche O. Bolza: *Vorlesungen über Variationsrechnung*, pag. 523.

b) la $\mathfrak{C}_0$ è trasversale (ma non tangente), relativamente alla funzione $F + \lambda_0 G$, ad una curva $\mathfrak{T}$ (avente tangente e curvatura variabili in modo continuo), nel suo primo punto terminale P_1, e P_1 non è punto terminale anche per la $\mathfrak{T}$;

c) sulla $\mathfrak{C}_0$ è verificata, in senso stretto, la condizione di Kneser per il problema isoperimetrico, con un punto terminale mobile sulla $\mathfrak{T}$;

la $\mathfrak{C}_0$ è una minimante debole per $\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}}$, fra tutte le curve continue e rettificabili $\mathfrak{C}$, che hanno il primo punto terminale sulla $\mathfrak{T}$ ed il secondo coincidente col secondo punto terminale P_2 della $\mathfrak{C}_0$, e che soddisfano alla condizione $\mathfrak{F}_{\mathfrak{C}} = \mathfrak{F}_{\mathfrak{C}_0}$.

Se poi, alle condiziomi precedenti, si aggiunge quella di Weierstrass, relativa all'integrale della funzione $F + \lambda_0 G$, verificata su tutta la $\mathfrak{C}_0$ in senso stretto, allora la $\mathfrak{C}_0$ è una minimante forte per $\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}}$, nel problema isoperimetrico già indicato.

2. — Detta σ la lunghezza dell'arco generico della $\mathfrak{T}$, contata a partire da un punto qualsiasi di tale curva, distinto da P_1, e indicato con σ_0 il valore di σ corrispondente a P_1, consideriamo la famiglia delle estremali, relative all'integrale della funzione $F + \lambda G$, per ogni valore di λ vicino a λ_0, uscenti dai punti della $\mathfrak{T}$ prossimi a P_1, trasversalmente alla $\mathfrak{T}$ (trasversalità relativa all'integrale indicato), di lunghezza L'_0 — con L'_0 maggiore della lunghezza L_0 della $\mathfrak{C}_0$ — e riducentisi per continuità, coi loro primi archi di lunghezza L_0, alla $\mathfrak{C}_0$, quando σ e λ tendono, rispettivamente, a σ_0 e λ_0. Le equazioni parametriche della estremale $\mathfrak{E}_{\sigma,\lambda}$ generica della famiglia, quando si assuma, come parametro, la lunghezza t dell'arco della $\mathfrak{E}_{\sigma,\lambda}$, a partire dal suo primo punto terminale, possono scriversi

$$(1) \qquad x = \varphi(t, \sigma, \lambda), \quad y = \psi(t, \sigma, \lambda), \quad (0, L'_0),$$

con σ e λ variabili, rispettivamente, negli intervalli $(\sigma_0 - \varepsilon, \sigma_0 + \varepsilon)$ e $(\lambda_0 - \varepsilon, \lambda_0 + \varepsilon)$. E se supponiamo ε sufficientemente piccolo ed L'_0 sufficientemente vicino ad L_0, tutte le estremali $\mathfrak{E}_{\sigma,\lambda}$ risultano completamente interne al campo di definizione delle F e G, e le funzioni φ e ψ risultano continue insieme con tutte quelle loro derivate parziali che ci occorrerà di considerare nel nostro ragionamento. Notiamo anche che la $\mathfrak{E}_{\sigma_0,\lambda_0}$ contiene, come arco parziale, la $\mathfrak{C}_0$, ed ha con essa in comune il primo punto terminale.

Il determinante funzionale $\Delta(t, \sigma, \lambda) \equiv \dfrac{\partial(\varphi, \psi, \chi)}{\partial(t, \sigma, \lambda)}$, dove è

$$\chi(t, \sigma, \lambda) \equiv \int_0^t G(\varphi(t, \sigma, \lambda),\ \psi(t, \sigma, \lambda),\ \varphi_t(t, \sigma, \lambda),\ \psi_t(t, \sigma, \lambda))dt,$$

è, per $\sigma = \sigma_0$, $\lambda = \lambda_0$ e $0 < t \leq L_0$, sempre diverso da zero, in virtù della condizione c); è, pertanto, indicata con $\overline{\mathfrak{E}}_{\sigma,\lambda}$ la curva dello spazio a tre dimensioni (x, y, z), definita dalle equazioni

$$(2) \qquad x = \varphi(t, \sigma, \lambda), \quad y = \psi(t, \sigma, \lambda), \quad z = \chi(t, \sigma, \lambda), \quad (0, L'_0),$$

la quale ha per proiezione, sul piano (x, y), la $\mathfrak{E}_{\sigma,\lambda}$, e preso un punto P qualunque della $\mathfrak{C}_0$, distinto da P_1, esiste sempre un intorno non nullo del punto $\bar{P}$ della $\mathfrak{C}_0$ (curva

analoga della $\overline{\mathfrak{E}}_{\sigma, \lambda}$) che ha P per proiezione, sul piano (x, y), per ciascun punto (x, y, z) del quale intorno le equazioni (2) ammettono sempre una ed una sola soluzione t, σ e λ, riducentesi per continuità alla terna corrispondente a $\overline{P}$. Ne viene, allora, che è possibile di determinare un punto Q della $\mathcal{C}_0$, distinto da P_1, e due numeri positivi, ρ_1 e ρ_2, con $\rho_2 < \rho_1$, in modo che, per ogni punto Q', del piano (x, y), appartenente all'intorno (ρ_2) di Q, e per ogni numero z', diverso da $\mathfrak{F}_{\mathcal{C}_0(P_1, Q)} = \chi(\bar{t}, \sigma_0, \lambda_0)$ — se $\bar{t}$ è la lunghezza di $\mathcal{C}_0(P_1, Q)$ — per meno di ρ_2, esista sempre una ed una sola estremale $\mathfrak{E}_{\sigma', \lambda'}$, tale che la sua parte $\mathfrak{E}'_{\sigma', \lambda'}$, che termina in Q', appartenga all'intorno $(\rho_1)^2$ della $\mathcal{C}_0(P_1, Q)$ [1], soddisfi alla condizione $\mathfrak{F}_{\mathfrak{E}'_{\sigma', \lambda'}} = z'$, e fornisca il minimo per l'integrale della funzione $F + \lambda' G$, fra tutte le curve, continue e rettificabili, $\mathcal{C}'$, aventi il primo punto terminale sulla $\mathfrak{T}$ ed il secondo in Q', e apppartenenti all'intorno $(\rho_1)^2$ di $\mathcal{C}_0(P_1, Q)$, vale a dire, soddisfi alla disuguaglianza

$$\int_{\mathfrak{E}'_{\sigma', \lambda'}} (F + \lambda' G) ds < \int_{\mathcal{C}'} (F + \lambda' G) ds. \tag{3}$$

Ciò è conseguenza di quanto si è detto fino ad ora e della condizione a).

Se la $\mathcal{C}'$, oltre a soddisfare alle condizioni già indicate, verifica pure l'uguaglianza $\mathfrak{F}_{\mathcal{C}'} = \mathfrak{F}_{\mathfrak{E}'_{\sigma', \lambda'}}$, dalla (3) segue $\mathfrak{J}_{\mathfrak{E}'_{\sigma', \lambda'}} < \mathfrak{J}_{\mathcal{C}'}$.

Osserviamo ora che, se il numero ρ_2 è sufficientemente piccolo, la disuguaglianza $\Delta(t, \sigma_0, \lambda_0) \neq 0$, che è verificata per ogni t corrispondente all'arco $\mathcal{C}_0(Q, P_2)$, assicura la possibilità di determinare, e in modo unico, per ogni punto $\overline{M}$ dell'intorno (ρ_2) della curva $\overline{\mathcal{C}}_0(\overline{Q}, \overline{P}_2)$, una $\overline{\mathfrak{E}}_{\sigma, \lambda}$ passante per $\overline{M}$, vale a dire, di risolvere, in modo unico, le equazioni (2), rispetto a t, σ e λ, e in maniera che le funzioni $t(x, y, z)$, $\sigma(x, y, z)$ e $\lambda(x, y, z)$, che così si ottengono, risultino finite e continue insieme con le loro derivate parziali del primo ordine.

3. — Dopo queste premesse, consideriamo una curva continua e rettificabile $\mathcal{C}$, definita dalle equazioni (s essendo la lunghezza dell'arco ed L quella totale della curva)

$$x = x(s), \quad y = y(s), \quad (0, L), \tag{4}$$

avente il suo primo punto terminale sulla $\mathfrak{T}$ ed il secondo in P_2, appartenente all'intorno $(\rho_3)^2$ della $\mathcal{C}_0$ e soddisfacente alla condizione $\mathfrak{F}_{\mathcal{C}} = \mathfrak{F}_{\mathcal{C}_0}$.

Supponiamo il numero ρ_3 minore di ρ_2 e tale che la curva $\overline{\mathcal{C}}$, definita dalle equazioni

$$x = x(s),\ y = y(s),\ z = z(s) = \int_0^s G(x(s),\ y(s),\ x'(s),\ y'(s))ds,\ (0,\ L),$$

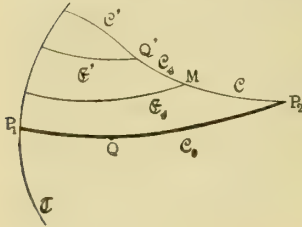
risulti sempre appartenente all'intorno $(\rho_2 : 2)$ della $\overline{\mathcal{C}}_0$ [2], e che, se l'arco $\mathcal{C}(R', S')$, della $\mathcal{C}$,

---

[1] Ciò significa che si può stabilire una corrispondenza biunivoca, ordinata e continua, fra la $\mathfrak{E}'_{\sigma', \lambda'}$ e la $\mathcal{C}_0(P_1, Q)$, in modo che, per ogni coppia di punti corrispondenti, la distanza fra i punti e l'angolo delle tangenti alle due curve risultino entrambi minori di ρ_1.

[2] Ciò vuol dire che ogni punto della $\mathcal{C}$ dista da almeno un punto della $\mathcal{C}_0$ per meno di $\rho_2 : 2$.

appartiene all'intorno $(\rho_3)^2$ di un arco $\mathfrak{C}_0(R, S)$, della $\mathfrak{C}_0$, $\bar{\mathfrak{C}}(\bar{R}', \bar{S}')$ risulti anch'esso appartenente all'intorno $(\rho_2:2)$ di $\bar{\mathfrak{C}}_0(\bar{R}, \bar{S})$.

Scegliamo, sulla $\mathfrak{C}$, un punto Q' in modo che la parte $\mathfrak{C}'$ della curva che termina in Q' e la parte rimanente $\mathfrak{C}(Q', P_2)$ appartengano, rispettivamente, agli intorni $(\rho_3)^2$ di $\mathfrak{C}_0(P_1, Q)$ e $\mathfrak{C}_0(Q, P_2)$. Il punto Q' appartiene certamente all'intorno (ρ_2) di Q, e, per quanto sopra si è detto, possiamo determinare l'estremale $\mathfrak{E}_{\sigma', \lambda'}$, che ora indicheremo semplicemente con $\mathfrak{E}'$, soddisfacente alle $\mathfrak{F}_{\mathfrak{E}'} = \mathfrak{F}_{\mathfrak{C}'}$, $\mathfrak{J}_{\mathfrak{E}'} \leq \mathfrak{J}_{\mathfrak{C}'}$ (¹).

Consideriamo poi un punto M qualunque di $\mathfrak{C}(Q', P_2)$, e indichiamo con s la lunghezza della parte della $\mathfrak{C}$ che termina in M, parte che rappresenteremo con $\mathfrak{C}_s$. Per quello che abbiamo già detto, per il punto $\bar{M}$ della $\bar{\mathfrak{C}}$ — punto che appartiene all'intorno $(\rho_2:2)$ di $\bar{\mathfrak{C}}_0(\bar{Q}, \bar{P}_2)$ — passa una ed una sola curva $\bar{\mathfrak{E}}_{\sigma, \lambda}$, e, indicando con $\mathfrak{E}_s$ la parte dell'estremale $\mathfrak{E}_{\sigma, \lambda}$ che termina in M, abbiamo $\mathfrak{F}_{\mathfrak{E}_s} = \mathfrak{F}_{\mathfrak{C}_s}$.

Abbiamo, inoltre, se s' è il valore di s corrispondente a Q',

$$[\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_s} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{E}_s}]_{s'}^{L} = \int_{s'}^{L} \frac{d}{ds}(\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_s} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{E}_s})ds \text{ (²)},$$

ossia, poichè, per quanto precede, è $\mathfrak{E}_L \equiv \mathfrak{C}_0$,

$$\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_0} = (\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}'} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{E}'}) + \int_{s'}^{L} \frac{d}{ds}(\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_s} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{E}_s})ds,$$

e, per la $\mathfrak{J}_{\mathfrak{E}'} \leq \mathfrak{J}_{\mathfrak{C}'}$,

$$\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_0} > \int_{s'}^{L} \frac{d}{ds}(\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_s} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{E}_s})ds,$$

valendo qui il segno $=$ soltanto se è $\mathfrak{C}' \equiv \mathfrak{E}'$.

Ora, tenendo conto della $\mathfrak{F}_{\mathfrak{E}_s} = \mathfrak{F}_{\mathfrak{C}_s}$, e indicando con λ_s il valore di λ corrispondente, mediante le (2), al punto $\bar{M}$, otteniamo $\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_s} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{E}_s} = (\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_s} + \lambda_s \mathfrak{F}_{\mathfrak{C}_s}) - (\mathfrak{J}_{\mathfrak{E}_s} + \lambda_s \mathfrak{F}_{\mathfrak{E}_s})$, e quindi, in quasi-tutto (s', L), $\frac{d}{ds}(\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_s} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{E}_s}) = \mathcal{E}(x(s), y(s);\, \varphi_t, \psi_t;\, x'(s), y'(s);\, \lambda_s)$, donde

$$\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_0} \geq \int_{s'}^{L} \mathcal{E}(x(s), y(s);\, \varphi_t, \psi_t;\, x'(s), y'(s);\, \lambda_s)ds, \tag{5}$$

valendo qui il segno $=$ soltanto se è $\mathfrak{C}' \equiv \mathfrak{E}'$.

Se il numero ρ_3 è sufficientemente piccolo, la condizione di Legendre, supposta verificata, in senso stretto, su tutta la $\mathfrak{C}_0$ e relativamente all'integrale della funzione $F + \lambda_0 G$, porta che sia, in quasi-tutto (s', L), $\mathcal{E}(x(s), y(s);\, \varphi_t, \psi_t;\, x'(s), y'(s);\, \lambda_s) \geq 0$, il

(¹) Qui vale il segno $=$ soltanto se è $\mathfrak{C}' \equiv \mathfrak{E}'$.

(²) È facile mostrare che $\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}_s} - \mathfrak{J}_{\mathfrak{E}_s}$ è, in (s', L), una funzione assolutamente continua.

segno $=$ valendo soltanto se è $\varphi_t = x'(s)$ e $\psi_t = y'(s)$. Se ne conclude che, per ρ_3 sufficientemente piccolo, è $\mathfrak{J}_{\mathcal{C}} \geq \mathfrak{J}_{\mathcal{C}_0}$, e, più precisamente, $\mathfrak{J}_{\mathcal{C}} > \mathfrak{J}_{\mathcal{C}_0}$, se non è $\mathcal{C} \equiv \mathcal{C}_0$. Con ciò è dimostrato il teorema enunciato, per quanto riguarda il minimo debole.

4. — Passiamo ora al minimo forte.

In virtù di proposizioni note [1], possiamo determinare due numeri positivi δ e ρ_4, in modo che, se $\mathcal{C}$ è una qualsiasi curva, continua e rettificabile, avente per rappresentazione parametrica le (4), avente il primo punto terminale sulla $\mathfrak{T}$ ed il secondo in P_2, appartenente all'intorno (ρ_4) della $\mathcal{C}_0$ e soddisfacente alla disuguaglianza $|L - L_0| < \delta$, si abbia, per ogni s di $(0, L)$, $\left|\mathfrak{F}_{\mathcal{C}_s} - \mathfrak{F}_{\mathcal{C}_0\left[\frac{L_0}{L}s\right]}\right| < \frac{1}{4}\rho_2$, dove $\mathcal{C}_0\left[\frac{L_0}{L}s\right]$ indica l'arco della $\mathcal{C}_0$ che ha il suo primo punto in P_1 e lunghezza uguale a $L_0 s : L$. Abbiamo pure che, per le condizioni di Legendre e di Weierstrass dell'enunciato del nostro teorema, il punto Q ed i numeri ρ_1 e ρ_2, considerati al n.° 2, possono scegliersi in modo che le disuguaglianze (3) e $\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}'_{\sigma', \lambda'}} < \mathfrak{J}_{\mathcal{C}'}$ risultino verificate per tutte le curve $\mathcal{C}'$, soddisfacenti alle condizioni già indicate al n.° 2, anche quando, in tali condizioni, l'intorno $(\rho_1)^2$ si sostituisca semplicemente con quello (ρ_1), purchè la differenza fra la lunghezza della $\mathcal{C}'$ e quella della $\mathcal{C}_0(P_1, Q)$ sia sufficientemente piccola. Ne viene, pertanto, che, se i numeri δ e ρ_4 li scegliamo convenientemente piccoli, su ogni curva $\mathcal{C}$, continua e rettificabile, avente il primo punto terminale sulla $\mathfrak{T}$ ed il secondo in P_2, appartenente all'intorno (ρ_4) della $\mathcal{C}_0$ e soddisfacente alla $\mathfrak{F}_{\mathcal{C}} = \mathfrak{F}_{\mathcal{C}_0}$ e alla disuguaglianza $|L - L_0| < \delta$, potremo fissare un punto Q', in modo che, per la parte $\mathcal{C}'$ della $\mathcal{C}$, che termina in Q', valgano le $\mathfrak{F}_{\mathfrak{C}'} = \mathfrak{F}_{\mathcal{C}'}$, $\mathfrak{J}_{\mathfrak{C}'} \leq \mathfrak{J}_{\mathcal{C}'}$, e che, per la parte rimanente $\mathcal{C}(Q', P_2)$, la $\overline{\mathcal{C}}(\overline{Q}', \overline{P}_2)$ appartenga all'intorno $(\rho_2 : 2)$ di $\overline{\mathcal{C}}_0(\overline{Q}, \overline{P}_2)$, e quindi che, per ogni punto di $\mathcal{C}(Q', P_2)$, valga la $\mathfrak{F}_{\mathfrak{C}_s} = \mathfrak{F}_{\mathcal{C}_s}$. Allora varrà anche la (5), e, per le condizioni di Legendre e di Weierstrass, poste nell'enunciato, sarà, per ρ_4 sufficientemente piccolo, in ogni punto della $\mathcal{C}$, $\mathcal{E}(x(s), y(s);\ \varphi_t, \psi_t;\ x'(s), y'(s);\ \lambda_s) > 0$ (quando non sia $\varphi_t = x'(s)$, $\psi_t = y'(s)$), e quindi $\mathfrak{J}_{\mathcal{C}} > \mathfrak{J}_{\mathcal{C}_0}$, se non è $\mathcal{C} \equiv \mathcal{C}_0$.

D'altra parte, un noto teorema [2] e la condizione di Weierstrass già ricordata, ci danno, in corrispondenza del numero δ, già fissato, un numero positivo ρ_5, tale che, per ogni curva $\mathcal{C}$, continua e rettificabile, avente il primo punto terminale sulla $\mathfrak{T}$ ed il secondo in P_2, appartenente all'intorno (ρ_5) della $\mathcal{C}_0$ e soddisfacente alla disuguaglianza $|L - L_0| \geq \delta$, sia $\int_{\mathcal{C}} (F + \lambda_0 G) ds > \int_{\mathcal{C}_0} (F + \lambda_0 G) ds$; e da questa disuguaglianza, se si suppone, inoltre, che sia $\mathfrak{F}_{\mathcal{C}} = \mathfrak{F}_{\mathcal{C}_0}$, si deduce $\mathfrak{J}_{\mathcal{C}} > \mathfrak{J}_{\mathcal{C}_0}$. Con ciò il teorema enunciato risulta dimostrato anche per quanto riguarda il minimo forte.

---

(1) Cfr. L. Tonelli, *Fondamenti di Calcolo delle Variazioni*, vol. I, n.i 114 e 123.

(2) Cfr. loc. cit., n.i 120 e 123.

RICERCHE SULLE VARIAZIONI DI ECCITABILITÀ DEL VAGO E DELL'APPARECCHIO VASOMOTORE E CONTRIBUTO ALLA FISIOLOGIA DEL DIGIUNO

I. MEMORIA

DEL

PROF. PIETRO ALBERTONI

letta nella Sessione del 15 Aprile 1923

L'eccitabilità dell'apparecchio moderatore del cuore e dell'apparecchio vasomotore subisce continue variazioni in rapporto a condizioni intrinsiche ed estrinsiche per servire allo scopo di soddisfare al delicato autogoverno della circolazione.

L'importanza di questa complessa funzione si comprende facilmente quando si pensa che la frequenza del polso, l'intensità dell'impulso cardiaco, la circolazione della pelle e dei visceri subiscono continui cangiamenti per la temperatura esterna, per il lavoro, per l'assunzione dei cibi, per le emozioni piacevoli e dolorose.

Cyon [1] ha fondato un'intera dottrina a spiegare siffatto autogoverno che ritiene funzione delle ghiandole a secrezione interna. Le tiroidi, le paratiroidi darebbero una sostanza atta a mantenere ed aumentare, secondo i bisogni, l'eccitabilità del vago; l'ipofisi e l'epifisi governerebbero la circolazione cerebrale, la pressione intracranica, e quindi indirettamente agirebbero sull'apparecchio moderatore.

Tre miei allievi Barbera [2] Coronedi [3] Beccari [4] hanno portato contributi importanti di fatti a detto argomento. Si tratta di ormoni veri regolatori chimici della circolazione [5]. D'altra parte nel campo fisiopatologico Eppinger e Hesse hanno fondato la dottrina della vagotonia e della simpaticotonia, sulle variazioni di eccitabilità di questi apparecchi nervosi che governano la funzione del cuore e dei vasi.

Il problema è assai complesso e difficile e richiede molteplici ricerche. Porto alla sua illustrazione il contributo delle esperienze da me raccolte in questi ultimi anni, senza pretendere di giungere a conclusioni definitive. Riferisco prima mano mano i vari gruppi di esperienze colle conclusioni da esse dedotte, facendoli seguire da brevi considerazioni critiche.

Tiroide e sistema vasomotore.

L'iniezione intravenosa di estratti di tiroide secondo numerosi autori [6] produce una diminuzione della pressione sanguigna, che Rahe e Beebe per grosse dosi hanno veduto scendere quasi a zero. Questi fatti porterebbero ad ammettere un'influenza della tiroide

sui complessi meccanismi che regolano la pressione sanguigna e la funzione del cuore. Io riferisco alcune esperienze le quali sono appunto dirette ad approfondire questa questione e sopratutto i rapporti fra tiroidi e capsule surrenali che hanno così grande importanza nella regolazione del circolo.

1. Azione del sangue di cane tiroidectomizzato e della iodotirina sulla pressione arteriosa.

1ª Esperienza, 5 Aprile 1913. - Cane sano, di kgr. 9,500; si applica il manometro a mercurio nell'arteria carotide.

Pressione arteriosa normale: massima 160-170 mm., minimo mm. 140; oscillazioni respiratorie regolari e di ampiezza normale.

Nella vena giugulare vengono *lentamente* iniettati cc. 25 di sangue defibrinato cavato dalla carotide in un piccolo cane operato di tiro-paratiroidectomia dal 26 Marzo 1913 e presentante già da alcuni giorni fenomeni spiccati di tetania, con dimagramento.

Dopo alcuni secondi si nota un notevole abbassamento della pressione fino a mm. 94, che però dura poco, rialzandosi tosto a mm. 130 per poi abbassarsi di nuovo; ritorna quindi a mm. 130-138 con andamento regolare, poi si ha un nuovo abbassamento dopo del quale la curva di pressione risale e torna regolare ma non raggiunge il livello primitivo. Durante l'abbassamento della pressione le oscillazioni respiratorie sono più ampie, le oscillazioni sistoliche più piccole che di norma. La frequenza del polso non si modifica in modo apprezzabile.

2ª Esperienza, 29 Aprile 1913. - Cagna di kgr. 7, tiroidectomizzata da circa un anno senza avere presentato alcun fenomeno. Si applica il manometro nell'arteria carotide. Pressione arteriosa normale piuttosto elevata, media mm. 170 (massima mm. 180, minima mm. 160).

Si iniettano *lentamente* nella vena giugulare cc. 25 di sangue defibrinato tolti da una cagnetta di kgr. 4,700 operata di tiro-paratiroidectomia dal 22 Aprile e presentante già da 4 giorni sintomi manifesti di tetania.

Già durante l'iniezione la pressione presenta un abbassamento evidente (alla media di mm. 155), con aumento di frequenza del polso, diminuzione delle oscillazioni respiratorie; alla fine dell'iniezione la pressione scende a mm. 140, con polso piccolo e frequente alternato con qualche polso del vago, e scomparsa delle oscillazioni respiratorie. Ma risale e si mantiene a lungo fra mm. 150 e mm. 160, coi detti caratteri. A poco a poco le oscillazioni respiratorie ricompaiono, poi crescono; così pure diminuisce la frequenza ed aumenta l'ampiezza del polso, finchè l'altezza della pressione arteriosa raggiunge quasi il livello precedente all'iniezione.

Azione della iodotirina, 7 Febbraio 1896. - Cane di kgr. 5,300, manometro nell'arteria carotide destra. Pressione media arteriosa mm. 131-140, frequenza del polso 90-114 al minuto. Iniezione nella vena giugulare di $^1/_2$ grammo di iodotirina pura Baumann sciolta in soluzione fisiologica. Si ha lieve aumento della pressione media (a mm. 144), notevole aumento della frequenza del polso (138 al minuto).

Dopo una seconda iniezione la pressione *media* aumenta fino a 148, e la frequenza del polso sale fino a 216 al minuto e si mantiene a 162-174.

L'iniezione di soluzione isotonica di cloruro di sodio non modifica nè la pressione nè la frequenza.

Il sangue di cani tiro-paratiroidectomizzati determina nell'animale sano sopratutto una *diminuzione della pressione media arteriosa* che talora è accompagnata da aumento da frequenza del polso, e da modificazioni delle oscillazioni respiratorie.

Probabilmente si tratta di un accumulo di sostanze tossiche, quali furono trovate da Vassale e Rossi [9] nel succo muscolare preparato da carni di cani tiroidectomizzati. Invece l'iniezione di *iodotirina pura* di Baumann e di *endotiroidina* non determina diminuzione di pressione, ma aumento di frequenza del polso; per cui si deve ritenere che i veri ormoni della tiroide non abbiano influenza nociva sul sistema cardiovascolare. Solo l'alterata funzione della tiroide può avere quest'effetto.

Nella cachessia strumipriva i prodotti tossici che si trovano in circolo tendono a diminuire la pressione e il tono dei vasi e la loro azione viene neutralizzata da maggiore attività funzionale dell'ipofisi e delle surrenali.

Invece l'iniezione intravenosa di 2 cc. del sangue defibrinato, cavato da una malata di acromegalia, ripetuta nel coniglio per alcune volte ad intervalli di alcuni minuti determinava un lieve aumento della pressione arteriosa.

2. Azione dell'adrenalina sulla pressione in animali tiro-paratiroidectomizzati.

Eppinger, Falta e Rudinger [7] hanno ammesso un antagonismo fra tiroidi e paratiroidi in base alle loro osservazioni sull'azione dell'adrenalina in animali privati di tiroide e di tiroparatiroide. Il secreto della tiroide ecciterebbe il simpatico e quindi l'adrenalina in questo caso produrrebbe glicosuria e notevole aumento della pressione sanguigna; le paratiroidi paralizzerebbero il simpatico; e quindi mancherebbe l'azione dell'adrenalina sulla pressione e sulla glicosuria.

Invece secondo Pick e Pineles [8] l'estirpazione della tiroide nei conigli non impedisce nè la glicosuria, nè l'aumento di pressione, nè l'azione diuretica dell'adrenalina. Questa importante questione dei rapporti fra funzione della tiroide e azione dell'adrenalina venne da me esaminata con un duplice ordine di esperienze in cani tiro-paratiroidectomizzati e in cani sottoposti all'azione contemporanea di adrenalina e endotiroidina.

Quattro esperienze di cui *tre* in animali con sintomi spiccati di tetania, e *una* in un animale che non presentava sintomi anche dopo più di un mese dall'operazione.

1ª Esperienza, 8 Giugno 1918. - Cane di kgr. 6, operato il 4 Giugno. Tetania con dispnea intensa, tremori, accessi convulsivi. Manometro nell'arteria carotide destra. La pressione arteriosa media è di mm. 145-150, la frequenza del polso di 120 al minuto. Dopo iniezione nella giugulare di $^1/_2$ cc. adrenalina 1:1000 Clin la pressione sale a un massimo di 198-234 mm. (media mm. 216), con un aumento di mm. 66-70, e si ha un breve periodo di polso del vago; dopo una seconda iniezione di adrenalina ($^1/_2$ cc.) la pressione sale da mm. 180 a un massimo di 192-232 (media mm. 212) con un aumento di mm. 32 e un nuovo periodo di polso del vago. Quindi la pressione scende in breve alla misura primitiva.

2ª Esperienza, 20 Ottobre 1918. - Cane di kgr. 8, operato il 16 Ottobre. Tetania con dispnea. Manometro nell'arteria carotide destra.

Pressione media arteriosa mm. 131, frequenza del polso 120-125. Iniezione di $^1/_2$ cc. adrenalina 1:1000 Clin nella giugulare. La pressione sale a un massimo di mm. 216-224 (media mm. 220) con un aumento di mm. 89, e prolungato polso del vago (frequenza minima 40 al minuto). La pressione scende in breve all'altezza primitiva e poi al di sotto (mm. 80-86).

3ª Esperienza, 27 Novembre 1918. - Cane di kgr. 6,800, operato l'11 Novembre. Dimagramento e dispnea. Manometro nell'arteria carotide.

Pressione arteriosa media mm. 174; frequenza del polso 77 al minuto. Iniezione nella vena giugulare di $^1/_2$ cc. adrenalina 1:1000 Clin. La pressione sale a un massimo di mm. 236-280 (media mm. 258) con un aumento di mm. 84; si ha pure forte e prolungato polso del vago (frequenza scesa a 17-20 al minuto). Dopo 8 minuti la pressione è ridiscesa a mm. 140-158, la frequenza a 111 al minuto. *Atropina.* Si inietta nella giugulare 1 milligr. di solfato di atropina; la pressione arteriosa è di mm. 130-146 (media 138), la frequenza del polso 133 al minuto. L'iniezione di $^1/_2$ cc. adrenalina 1:1000 Clin provoca un grande aumento della pressione; questa sale al massimo di mm. 310, con un aumento di 164 (più che raddoppiata) e ridiscende molto lentamente. La frequenza del polso aumenta fino a 170, poi si mantiene fra 150 e 140 al minuto.

4ª Esperienza, 29 Novembre 1918. - Cane di kgr. 9,200, operato il 25 Ottobre. Dopo 35 giorni non ha presentato nessun fenomeno di tetania. Manometro nell'arteria carotide destra.

Pressione arteriosa media mm. 188, frequenza del polso 112 al minuto. Iniezione di $^1/_2$ cc. adrenalina 1:1000 (Meister Lucius). La pressione sale ad un massimo di 340-356 (media mm. 348) con un aumento di mm. 160; si ha polso del vago solo a brevi tratti con abbassamento contemporaneo della pressione. Questa ritorna alla norma ed anche al di sotto (mm. 132-150).

Atropina. Si inietta nella giugulare 1 mgr. solfato di atropina. La frequenza del polso (148) diviene altissima; la pressione arteriosa è di mm. 150-184 (media mm. 167).

Iniezione di $^1/_2$ cc. adrenalina 1:1000 (c. s.). La pressione sale ad un massimo di 308-338 (media mm. 323) con un aumento di mm. 156. Lentamente la pressione ritorna al livello primitivo e al di sotto (mm. 140-158).

Nei cani tiro-paratiroidectomizzati con manifestazioni di tetania, l'adrenalina non provoca che un aumento modico della pressione (mm. 66-86). La comparsa del polso del vago e il fatto che dopo la somministrazione di atropina (esp. 3ª) l'aumento di pressione da adrenalina è invece notevolissimo (mm. 164) pare dimostri che l'apparecchio moderatore cardiaco sia il fattore principale del comportamento di tali animali verso l'adrenalina. Nel cane operato in cui mancarono i fenomeni tireoprivi, l'adrenalina ha provocato un forte aumento di pressione sia prima che dopo l'atropina (mm. 160 e mm. 167).

3. Azione combinata dell'adrenalina ed endotiroidina.

Se si esagera l'azione della tiroide iniettando in circolazione i prodotti della medesima, come per es. l'endotiroidina dell'Istituto Sieroterapico Milanese, aumenta l'eccitabilità del vago per cui la pressione cresce poco durante il polso del vago, ma poi si innalza bruscamente e cresce la frequenza del polso. Lo stesso fatto si è osservato in un cane in istato di ipertiroidismo per somministrazione orale continuata della ghiandola.

1ª Esperienza, 25 Febbraio 1919. - Cane di kgr. 8, normale. Manometro nell'arteria carotide destra. Pressione media mm. 180; frequenza del polso 87 al minuto.

Iniezione nella vena giugulare di una miscela di 1 cc. adrenalina 1:1000 Clin e 1 cc. endotiroidina del Sieroterapico milanese. Si ha immediatamente *polso del vago* e la pressione si innalza poco (mm. 184-250; media mm. 217); dopo 30″ bruscamente cessa il polso del vago, la pressione si innalza di colpo a mm. 330 e più, il polso si fa frequentissimo (200 al minuto).

2ª ESPERIENZA, 1° Marzo 1919 - Cane di kgr. 11, normale. Manometro nell'arteria carotide sinistra. Pressione media mm. 193; frequenza del polso 78 al minuto.

Si inietta nella vena giugulare 1 cc. di endotiroidina del Sieroterapico milanese. La pressione non si modifica (diminuisce di 3-4 mm.), nè si modifica la frequenza del polso.

Iniezione nella vena giugulare di 1 cc. adrenalina 1:1000. Si ha immediatamente *polso del vago*, che dura 18″, e modico aumento di pressione (mm. 200-268; media mm. 234). Anche qui bruscamente cessa il polso del vago, la pressione sale a mm. 340 e più, la frequenza del polso aumenta a 168 al minuto e più.

La *endotiroidina* iniettata in circolo poco prima dell'adrenalina o contemporaneamente ad essa non modifica l'azione di questa; però pare che favorisca il polso del vago, il quale per breve tratto riesce a moderare l'aumento della pressione. In complesso si può dire che non esiste antagonismo fra tiroide e capsule surrenali; ma i principi attivi della tiroide aumentano l'eccitabilità del centro moderatore cardiaco e non influenzano l'azione dell'adrenalina specialmente sul tono vasale. Ono Sadae [10] ha di recente sostenuto che l'estratto di tiroide aggiunto all'adrenalina sensibilizza l'azione di questa sul cuore e sui vasi.

CONCLUSIONI

Il sangue di cani tiro-paratiroidectomizzati determina nell'animale sano sopratutto una diminuzione della pressione media da accumulo di sostanze tossiche. Nella cachessia strumipriva l'azione di questi prodotti viene neutralizzata da maggiore attività funzionale dell'ipofisi e delle surrenali. Invece l'iniezione di iodotirina pura di Baumann e di endotiroidina non determina diminuzione di pressione, ma aumento della frequenza del polso; per cui si deve ritenere che i veri ormoni della tiroide non abbiano influenza nociva, ma favorevole, sul sistema cardiovascolare. Il sangue di ipermegalici può contenere sostanze pressorie.

Non esiste antagonismo fra tiroide e capsule surrenali; ma i principi attivi della tiroide aumentano l'eccitabilità del centro moderatore cardiaco e non indeboliscono l'azione dell'adrenalina specialmente sul tono vasale.

LETTERATURA

(1) E. De Cyon — Le ghiandole sanguigne. Traduz. del Prof. P. Albertoni Zanichelli, 1913.

(2) A Barbera. — Ueber die Erregbarkeit von Herz- und Gefässnerven nach Injection von Jod und phosphorsaurem Nation. Pflüger's Arch., Bl. LXVIII, p. 434.

(3) G. Coronedi. — Uno sguardo d'insieme ai miei attuali esperimenti su la glandola tiroide. Boll. delle Scienze Mediche. Bologna 1911.

(4) L. Beccari. — Ueber die Beziehungen von Nebenschilddrüssen zu Schilddrüsen. Centralbl. f. Phys, Bd. XXVI, p. 161, 1912.

(5) P Albertoni. Regolatori chimici della circolazione. Milano, marzo 1912.

(6) R. Tigerstedt. — Physiologie des Kreislauf. Bd. IV, p. 126 e seguenti.

(7) H. Eppinger, W. Falta u. C. Rudinger. — Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit inneren Secretion. Zt. f. Kl. Med. 1908, LXVI; Ueber den Antagonismus sympathische und autonomer Nerven in der inneren Secretion. Wr. Kl. Wochens. 1908.

(8) E. P. Pick und F. Pineles. — Ueber die Beriehungen des Schilddrüse zur physiologischen Wirkung des Adrenalins. Biochem. Zeitschr XII, p. 473.

(9) C. Vassale e C Rossi. — Sulla tossicità del succo muscolare degli animali tiroidectomizzati. Rivista di Freniatria. Vol. XIX, 1893, p. 403 e 676.

(10) Ono Sadae. — On the sensitizing action of thyroid extract for adrenalin. Berichte ueber Phys. Bd. XV, 1923, p. 274.

INDICE

Finito di stampare
Dicembre 1923

INDICE GENERALE

DEI DIECI TOMI

COMPONENTI LA SERIE SETTIMA

DELLE

MEMORIE DELLA R. ACCADEMIA DELLE SCIENZE DELL'ISTITUTO DI BOLOGNA

CLASSE DI SCIENZE FISICHE

1914-1924

BOLOGNA
COOP. TIPOGRAFICA AZZOGUIDI
1924

INDICE GENERALE

DEI DIECI TOMI

COMPONENTI LA SERIE SETTIMA

DELLE

MEMORIE DELLA R. ACCADEMIA DELLE SCIENZE DELL'ISTITUTO DI BOLOGNA

CLASSE DI SCIENZE FISICHE

1914-1924

BOLOGNA
COOP. TIPOGRAFICA AZZOGUIDI
1924

INDICE ALFABETICO PER AUTORI

(il numero romano indica il Tomo e il secondo la pagina)